



PHARMACIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

3^e édition entièrement revue

*Sous l'égide de
l'Association nationale
des enseignants de pharmacie clinique*

1^{re} et 2^e éditions coordonnées par
F. GIMENEZ

3^e édition coordonnée par
**J. CALOP
S. LIMAT
C. FERNANDEZ**

MASSON

PHARMACIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

3^e édition

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

GUIDE DE THÉRAPEUTIQUE, par L. et G. PERLEMUTER, 2008.

LE MATÉRIEL DE MAINTIEN À DOMICILE, par J. CALLANQUIN, C. CAMUZEUX, P. LABRUDE, 4^e édition, collection « *Abrégés de pharmacie* », à paraître 2008.

CONSEILS À L'OFFICINE, par J.-P. BELON. 6^e édition entièrement refondue, collection « *Abrégés de pharmacie* », 2006, 464 pages.

LA MÉDICATION OFFICINALE. TRAITEMENT DE LA PETITE PATHOLOGIE PAR LE PHARMACIEN, par R. CAQUET. 2^e édition, 2004.

PHARMACIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

3^e édition

**Sous l'égide de l'Association nationale des enseignants
de pharmacie clinique**

1^{re} et 2^e éditions coordonnées par

François GIMENEZ[†]

3^e édition coordonnée par

Jean CALOP

Samuel LIMAT

Christine FERNANDEZ



**ELSEVIER
MASSON**



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.

Malgré le soin apporté à la rédaction et aux nombreuses relectures, des erreurs typographiques sont toujours possibles. Pour cette raison, le lecteur est invité à contrôler la posologie des médicaments dans le Vidal (France) et le CPS (Compendium des spécialités pharmaceutiques) (Canada).

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).

© Elsevier Masson, Paris, 2008

ISBN : 978-2-294-06234-6

Merci François GIMENEZ

Il est des hommes dont la modestie est telle que leur personnalité ne prend du sens qu'au travers de l'œuvre qu'ils laissent derrière eux. Comment parler d'un homme que l'on ne connaît qu'au travers de relations épisodiques et souvent professionnelles que nous avons nouées ensemble durant quelques années. Lorsque j'assurais la présidence de notre association des enseignants de pharmacie clinique, je me souviens avoir lancé l'idée d'un livre de pharmacie clinique, tant cette discipline à l'époque était nouvelle en France et suscitait des questions. En me rendant au Québec quelques années auparavant, j'avais anticipé la réforme des études qu'ont installées par la suite quelques doyens et collègues visionnaires : Gilbert Laustriat, Jean-Paul Cano, Francis Puisieux (pour n'en citer que quelques-uns). Une chose est d'avoir des idées, une autre est de les réaliser. François Gimenez était à l'époque membre de notre association et discrètement il s'était manifesté pour mener à bien l'idée qui avait été exprimée et reprise collectivement. Je mesure mieux aujourd'hui à quel point son investissement a été important : celui de rassembler des textes, de les coordonner, de les corriger, de relancer les auteurs et d'homogénéiser les présentations. L'aide et l'expérience de Jean-Paul Belon a aussi été

très précieuse pour lui. François avait été nommé professeur de pharmacie clinique à Paris XI et il a mené à bien les deux premières éditions. Le succès était là. On lui devait, avec cette troisième édition, de lui rendre hommage et lorsqu'il a fallu coordonner cette édition je me suis proposé à notre actuelle présidente de l'association nationale des enseignants de pharmacie clinique, Marie-Christine Woronoff Lemsy pour poursuivre l'idée et faire en sorte que l'on continue l'avènement de cette discipline au sein de nos facultés mais également au sein des centres hospitaliers. Il est encourageant aussi de voir que la relève est prise avec des jeunes enseignants tels que Christine Fernandez et Samuel Limat qui ont largement contribué à la révision de cet ouvrage. Avec ce relais c'est aussi une façon de poursuivre l'œuvre que François Gimenez a initiée et qui rencontre un vif succès dans les pays francophones. Il était aussi l'élève, le collaborateur et le collègue d'Alain Thuillier, membre de notre association qui nous a également quittés très tôt, trop tôt alors qu'il venait de prendre sa retraite. Un hommage également à Marie-Odile Decroix qui a consacré aussi du temps à écrire dans les deux éditions précédentes et qui nous a quittés.

Merci François, ton nom restera associé à cet ouvrage.

Jean CALOP

Préface

Cette troisième édition marquera l'histoire de la pharmacie clinique.

En effet, en cette année 2008, est fêté le jubilé et le cinquantenaire de l'ordonnance Debré de 1958 créant le Centre Hospitalo-Universitaire Médical (CHU Médical), alors même que les facultés de pharmacie rejoignent les facultés de médecine au sein de ce centre hospitalo-universitaire, légitimant enfin l'enseignement de la pharmacie clinique au sein de nos services hospitaliers auprès des patients.

Mais, cette même année 2008 marque les 20 ans d'existence de notre discipline « Pharmacie clinique et biotechnique » au travers de la création de la sous-section 40-06 du Conseil National des Universités, qui permit le recrutement de ses professeurs et maîtres de conférences dans nos facultés.

Rendons ainsi un hommage posthume aux professeurs Jean-Paul CANO et Alain THUILLIER, cofondateurs avec nous de cette sous-section 40-06 du Conseil National des Universités, sans l'action de laquelle le présent ouvrage n'aurait pu exister.

Professeur Roger LEVERGE
*Premier Président de la sous-section 40-06 de Pharmacie clinique
Président du groupe « Pharmacie » du Conseil National des Universités*

Avant-propos de la troisième édition

En relisant l'avant-propos de la dernière édition, la question suivante se pose : quelle est l'avancée de la pharmacie clinique en France, depuis l'introduction en 1984 de son enseignement ? Il y a presque 25 ans, à mon retour du Québec, j'avais écrit le premier livre sur la pharmacie clinique¹. Ainsi, une génération nous sépare des premiers balbutiements de cette discipline en France. La physique nous apprend qu'il faut atteindre une masse critique pour commencer à ressentir les effets d'un changement ou des réactions en chaîne. Pour répondre directement à la question, nous sommes encore loin de l'exercice de la pharmacie clinique par les seniors au sein de nos hôpitaux, mais un espoir avec les juniors (internes en pharmacie) qui poussent, alors que la discipline est enseignée depuis 25 ans. Or il s'agit bien d'un véritable exercice et, en tant qu'enseignant dans une faculté de pharmacie qui forme à des métiers, j'ai toujours été surpris de la distance qui séparait l'enseignement de la pratique. Quelques expériences émergent en Europe : en Espagne, en Belgique, en Suisse... en France les premières expériences vont timidement apparaître avec le « contrat de bon usage » ; l'Angleterre et les pays anglo-saxons européens avancent plus vite, influencés en cela par les USA.

Le modèle québécois continue à nous inspirer et nos collègues d'Outre-Atlantique doivent continuer à tirer les pays francophones au travers des méthodologies utilisées, de la recherche qui y est développée et de l'enseignement pragmatique et réaliste qui y est dispensé.

En France dans l'enseignement universitaire

La réforme la plus marquante de 1984 a été marquée par l'introduction de la cinquième année hospitalo-universitaire pour tous nos étudiants, qui doivent apprendre au cours de leur stage hospitalier et avant d'exercer leur métier de pharmacien ce qu'est une prescription, une dispensation, une stratégie thérapeutique, un patient... quoi de plus normal pour un métier axé sur médicaments et patients ?

1. CALOP J, *La pharmacie clinique pourquoi? Comment?*, Paris, Ellipses, 1985.

Trois réformes de la commission nationale pédagogique des études de pharmacie, présidée par C. Collombel (de 1998 à 2002) et à laquelle j'ai participé, me semblent déterminantes dans l'évolution pédagogique de nos enseignements.

– Encourager au sein de chaque faculté ce que l'on appelle les enseignements coordonnés, c'est-à-dire qu'à partir d'une thématique, chaque enseignant traite en fonction de sa discipline ce thème, si possible dans une unité de lieu et dans un temps qui permettent une chronologie de l'introduction des connaissances ; tout commence par l'anatomie et/ou la physiologie, pour terminer par la pharmacie clinique, où l'on doit développer l'apprentissage par résolution de problèmes (APP) à partir d'études de cas.

– Dans la lignée de ces enseignements coordonnés se trouvent les stages d'application qui doivent permettre à l'étudiant de mieux appréhender le patient et de mettre en pratique les notions théoriques acquises au niveau d'un enseignement coordonné. Autrement dit, apprendre à interroger un patient sur sa pathologie, ce qu'il en connaît, ses attentes, ses représentations, ses croyances et ce qu'il a compris et retenu des messages émis par divers professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmière, kinésithérapeute, diététicienne...) ou par Internet. Dès lors, comment gère-t-il sa pathologie et quels sont les écarts importants qui le conduisent éventuellement à une mauvaise gestion de cette pathologie et à une mauvaise conduite du traitement ? C'est à ces questions que doit répondre l'étudiant à la fin de son stage.

– L'introduction du tutorat, qui doit remplacer une partie des travaux pratiques en fixant des objectifs pédagogiques à l'étudiant et en l'accompagnant pour atteindre ces derniers.

Ces trois éléments vont dans le sens d'un rapprochement vers les pratiques professionnelles. À chaque enseignant de s'inspirer dans les métiers de ces pratiques pour pouvoir construire des cas pertinents, permettant à l'étudiant de trouver des solutions à des problèmes, en s'appuyant sur des connaissances acquises et sur l'expérience des tuteurs. Dans ces trois domai-

nes, la pharmacie clinique doit être une discipline d'inspiration.

– Dans les enseignements coordonnés, elle doit être l'inspiratrice de la chronologie de l'introduction des connaissances pour permettre à l'étudiant d'utiliser celles-ci afin de résoudre des problèmes identifiés dans la thérapeutique médicamenteuse prescrite pour un patient.

– Dans les stages d'application, elle intervient en s'inspirant des sciences sociales pour approcher le patient et aider l'étudiant à interviewer un patient et analyser ce qui ressort de l'entretien. Cette synthèse conduit souvent à comprendre certains échecs (mauvaise compréhension des messages, confusion des médicaments, croyances et représentations conduisant à de mauvaises pratiques, attentes non satisfaites, etc.).

– Enfin dans le tutorat, la pharmacie clinique, proche des pratiques professionnelles, doit irriguer certaines disciplines d'une méthodologie visant à définir des objectifs pédagogiques et construire des parcours pour aider les étudiants à les atteindre. De plus, en s'appuyant sur une méthode pédagogique active, celle de l'apprentissage par problèmes, elle doit montrer à l'étudiant que la mobilisation des connaissances acquises dans les sciences fondamentales est une étape indispensable pour faire des propositions et aider à la résolution de ces problèmes.

La recherche en pharmacie clinique

L'exercice de la pharmacie clinique peut se nourrir de la recherche en pharmaco-économie, en pharmacocinétique, en sciences sociales et comportementales, en recherche clinique en pharmacotechnie, en pharmacologie, en chimie thérapeutique, en pharmaco-épidémiologie... Dans tous ces domaines, les orientations hospitalo-universitaires sont notables. Le pharmacien clinicien est celui qui va traduire dans ses pratiques professionnelles les apports techniques et scientifiques de ces disciplines, en s'appuyant sur des référentiels scientifiques validés, et des niveaux de preuve qui vont constituer des aides précieuses à la décision médicale. Les pratiques professionnelles doivent aussi faire l'objet de recherches au travers des expériences acquises et constituer en elles-mêmes une recherche clinique pharmaceutique individualisée qui vont permettre de faire avancer la discipline.

En France à l'hôpital dans les pratiques

La pharmacie hospitalière, à l'heure où nous écrivons ces lignes, est à la veille d'être intégrée au CHU un demi-siècle après la naissance du CHU médical (1958). C'est dire les défis que doit relever la nouvelle génération.

La pharmacie clinique ne peut que bourgeonner et s'épanouir sur une pharmacie hospitalière structurée et organisée. C'est le cas en 2008, la génération des pharmaciens hospitaliers qui a vécu la séparation de la biologie et de la pharmacie hospitalière en 1974 a pu constater l'avènement de la spécialisation des pharmaciens : généralistes, spécialistes en gestion, en radio pharmacie, en dispositifs médicaux, en stérilisation, en pharmacotechnie, et l'on voit maintenant progressivement émerger l'exercice de la pharmacie clinique.

De plus, l'évolution de l'organisation des hôpitaux amène nos administrations à comprendre que le pharmacien peut non seulement jouer un rôle économique en optimisant la gestion des divers produits de santé, mais que l'efficacité des prescriptions est majeure si le pharmacien collabore avec le médecin à la recherche de la bonne prescription. Le pharmacien clinicien suit la visite, joue un rôle efficace en termes de sécurisation du circuit du médicament, valide la prescription et s'assure de la bonne mise en place de la thérapeutique médicamenteuse pour un patient donné.

On commence à voir se multiplier les initiatives de gestion des médicaments **au sein même des unités de soins**, qui va remplacer le concept de la distribution journalière individuelle et nominale **à partir de la pharmacie** qui a préoccupé toute une génération de pharmaciens. Reprenons ce concept et déplaçons-le au sein même des unités de soins, dans un projet visant à demander aux préparateurs de gérer les médicaments au sein des unités de soins, avec des armoires sécurisées qui assurent, couplées à un logiciel de prescription, la traçabilité de toutes les opérations. De plus, la maîtrise de la gestion des armoires sécurisées permet de régler les problèmes de coulage de mauvaise gestion (surstock) et de péremption. L'idée d'antenne de pharmacie émerge sur le modèle de ce qu'ont réalisé les Américains du nord depuis plus de 30 ans, en calculant la rentabilité et la sécurité d'une telle initiative. Le contrat de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux¹ doit permettre d'enregistrer progressivement une importante évolution dans ce domaine.

Sur la même idée, l'exercice de la pharmacie clinique au sein même des unités de soins mûrit, les médecins prescripteurs commencent à comprendre tous les bénéfices qu'ils peuvent retirer d'avoir un véritable collaborateur à leur côté, qui les aide et qui participe à l'efficacité de leurs prescriptions, en se préoccupant :

- du respect des référentiels scientifiques ;
- des meilleurs rapports coût-efficacité et risques-bénéfices ;

1. Basé sur l'article L 162-22-7 du *Code de la sécurité sociale*, Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 du financement de la sécurité sociale.

- de la validation des prescriptions (vérification des points critiques : posologies, contre-indications, interactions médicamenteuses contre-indiquées et ou à déconseiller) ;
- de proposition(s) d'optimisation : adaptation posologique, construction de plans de prises ;
- du suivi thérapeutique et des vigilances (matériaux et pharmacovigilance) ;
- de l'éducation thérapeutique du patient à sa sortie de l'hôpital.

La démonstration a été faite en Amérique du Nord, avec un élément qui arrive en Europe : la multiplication des plaintes des patients. Il est probable que les assureurs vont s'intéresser à cette discipline de pharmacie clinique, mais il appartient à la profession d'apporter la preuve par les résultats que son exercice se traduit par une optimisation de l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses, par la prévention de l'iatro-pathologie médicamenteuse et la bonne gestion des médicaments au sein des unités de soins.

Face à ces évolutions : une troisième édition du livre de pharmacie clinique

Le succès enregistré dans la francophonie par les deux premières éditions est le signe d'un besoin grandissant des collègues exerçant sur le terrain de s'appuyer sur des référentiels scientifiques. Les mises à jour restent une nécessité, mais à l'heure d'Internet, tous les professionnels ont compris que les connaissances évoluent très rapidement. La structuration des chapitres imaginée au départ reste une volonté forte, en privilégiant l'aspect pratique de l'utilisation des connaissances face à des situations thérapeutiques. Les données scientifiques figurant dans cette troisième édition doivent permettre de répondre à la majorité des tâches que nous venons de lister dans le paragraphe précédent.

Cette édition introduit pour la première fois le concept d'éducation thérapeutique dans un nouveau cha-

pitre, afin de faire prendre conscience aux futurs praticiens pharmaciens cliniciens que l'apport des sciences sociales est fondamental dans la compréhension, l'acceptation et la conduite d'un traitement médicamenteux par le patient. Cette approche doit convaincre les universités médicales et pharmaceutiques d'introduire les sciences de l'éducation et comportementales dans le cursus des études. Cette édition fait également apparaître le nom de jeunes coordinateurs qui se sont investis dans les mises à jour de cette troisième édition. Christine Fernandez, maître de conférences et praticien hospitalier a été qualifiée pour être nommée professeur de pharmacie clinique, et Samuel Limat, récemment nommé professeur de pharmacie clinique à la faculté mixte de médecine et de pharmacie de Besançon, représentent à notre sens la jeune génération, celle qui, dans le cadre de l'intégration de la pharmacie au centre hospitalo-universitaire, devra faire émerger l'exercice de la pharmacie clinique. Ont été également associés quelques jeunes relecteurs sur des chapitres ; cela correspond également à une volonté d'encourager la jeune génération à comprendre tous les enjeux de la mise à jour des connaissances pour acquérir auprès du corps médical toute la crédibilité scientifique nécessaire à un bon exercice de la pharmacie clinique. Enfin, comme dans la conclusion d'une thèse, il ne peut pas être d'avant-propos présentant la réédition d'un livre sans tracer le chemin de l'édition suivante qui verra, nous en sommes persuadés, l'exercice de la pharmacie clinique dans nos hôpitaux s'exprimer et qui nécessitera un complet remaniement des chapitres par cette nouvelle génération.

Je formule à titre personnel un souhait fort de voir nos collègues francophones, québécois, belges, suisses, luxembourgeois, tunisiens (qui ont installé une réforme hospitalo-universitaire importante) participer davantage à la construction de la quatrième édition.

Jean CALOP

*Professeur de pharmacie clinique, UFR de pharmacie de Grenoble
Responsable du pôle pharmacie, CHU de Grenoble*

Avant-propos de la deuxième édition

Connaître l'objet, c'est aussi connaître son bon usage

Pourquoi cet ouvrage quand il y a tant de publications diversifiées sur le sujet du médicament ?

Depuis l'émergence universitaire de la pharmacie clinique en France, en 1984, ses objectifs ont évolué. D'abord envisagée sous l'angle de la pharmacothérapie, comme l'illustre la revue *Pharmacotherapy*¹, cette discipline, désormais soumise à l'exigence d'efficacité et de sécurité thérapeutique formulée par les patients, se révèle plus ambitieuse et plus adaptée à leurs besoins, que ne l'exprimaient les arrêtés ministériels fixant le contenu des études pharmaceutiques.

Rappelons-les :

« [...] Ces enseignements de base sont complétés en tant que de besoin dans les unités de valeur optionnelles destinées aux étudiants s'orientant vers la pharmacie de dispensation des médicaments et la pharmacie industrielle [...] » Arrêté du 17/07/1987 : Sciences du Médicament.

« [...] Les enseignements de la section V ont pour objectif de fournir à l'étudiant en pharmacie les notions fondamentales, qui lui permettront de devenir ultérieurement un spécialiste reconnu du médicament.

Ces enseignements portent sur tous les aspects relatifs au médicament : bases de la conception, structure, dénomination commune internationale et noms déposés les plus courants, origine (extraction, synthèse), propriétés physiques et chimiques des matières premières (principes actifs et substances auxiliaires), formulation et fabrication des formes médicamenteuses, contrôles analytiques et techniques de dosage dans les milieux biologiques, biodisponibilité et sort des médicaments dans l'organisme, propriétés pharmacologiques, effets toxiques, notions de relations structure-activité, utilisation thérapeutique (notions de physiopathologie, indications, voies d'administration et posologies, effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses, critères d'efficacité thérapeutique), pharmacovigilance, toxicovigilance, principes de l'évaluation de l'activité des médicaments.

Ces enseignements de base seront ensuite complétés par l'obtention d'unités de valeur optionnelles destinées aux

étudiants s'orientant vers la pharmacie de dispensation ou vers la pharmacie industrielle [...] » Arrêté du 7/11/1994 : Objectifs généraux : Sciences du Médicament.

Il faut le constater, ces indications réglementaires conduisent à une stratégie, certes très complète, de connaissance de l'objet mais bien peu de son interaction avec le patient qui est pourtant sa seule destinée.

Cette vision a été corrigée précocement aux États-Unis précisément à la demande des patients et de ceux qui financent et garantissent la qualité des soins.

Ainsi le rôle du « pharmacien clinicien » à l'hôpital, comme à l'officine, doit satisfaire à ces exigences de sécurité sanitaire en sus de l'obtention des effets thérapeutiques sans cesse optimisés des nouvelles classes pharmacologiques issues de l'innovation industrielle.

La formule adoptée d'Outre-Atlantique « Le bon médicament, au bon malade, à la bonne dose et au bon moment », s'accompagne désormais d'une obligation de bon usage, impliquant connaissance de la pathologie, du terrain physiopathologique et d'une surveillance accrue de tous les effets.

C'est ce but de documentation et de formation continue que se donne cet ouvrage. La création du CHU pharmaceutique par la loi du 17 janvier 2002, précise dans son article L. 6142-8 que : « les études pharmaceutiques [...] doivent permettre aux étudiants de participer effectivement à l'activité hospitalière. »

C'est donc une urgence que de revoir certains concepts de notre formation pharmaceutique universitaire afin de préparer nos étudiants à l'apprentissage du nouvel exercice que la société exige d'eux dans leur future vie active. C'est aussi la mission que tous les auteurs de cet ouvrage, pharmaciens et médecins, se sont donnée sous l'égide des Associations et Sociétés Savantes qui assument le développement de cette nouvelle discipline en France.

Roger LEVERGE

Professeur de pharmacie clinique, UFR de pharmacie de Rennes,
président de la section Sciences du Médicament du Conseil national des universités,
praticien hospitalier chef de service de pharmacie-toxicologie, CHU Lariboisière de Paris

1. Journal of Citation Report 1999 ; IP : 1,376.

Avant-propos de la première édition

La pharmacie clinique, c'est-à-dire la pharmacie au lit du patient, est une discipline qui, en France a débuté avec la réforme des études en 1984 et l'instauration de la 5^e année hospitalo-universitaire. Cette réforme permettait à tous les étudiants de 5^e année de profiter de la formation sur l'instauration et la mise en place d'une thérapeutique médicamenteuse pour un patient donné. Restaient à définir la place du pharmacien au sein de l'unité de soins ainsi que ses fonctions précises¹. La pharmacie clinique permet l'intégration des connaissances théoriques par rapport à un vécu et l'acquisition de compétences, c'est-à-dire la capacité à répondre en temps réel et d'une manière juste à une question de terrain sur un sujet précis. Le savoir s'enrichit ainsi d'un savoir-faire, et d'un faire savoir destiné à maîtriser les techniques de communication pour diffuser des connaissances au sein d'un groupe (exemple des staffs médicaux hebdomadaires).

La pharmacie clinique permet de mieux saisir l'évolution des pratiques professionnelles. Cette évolution doit pousser les enseignants à s'adapter et à comprendre ce qui se passe en dehors des forteresses universitaires. L'ère du mortier pilon des officinaux est révolue et le rôle du pharmacien d'officine et hospitalier est désormais centré sur :

- la validation d'une stratégie thérapeutique définie par le médecin prescripteur pour un patient donné ;
- l'explication pédagogique de cette ordonnance au patient en trouvant les mots et les supports écrits pour que ce dernier puisse bien comprendre son traitement médicamenteux ;
- la prise en compte plus globale du patient dans son environnement de vie, son contexte psychosociologique, sa physiopathologie, ses antécédents, son traitement, l'évaluation de l'efficacité et de l'efficacité de celui-ci, ainsi que le suivi thérapeutique. Cette prise en charge globale est appelée *Pharmaceutical Care* chez nos collègues des États-Unis et « soins pharmaceutiques » chez nos collègues québécois.

L'avenir de la pharmacie passe également par l'évaluation des pratiques professionnelles orientée par la prise en compte de plusieurs critères — efficacité, services rendus

au patient et à la collectivité, efficacité, sécurité — auxquels la profession doit trouver des réponses.

Les enseignements doivent prendre plus en compte ces exigences sociales et permettre à l'étudiant de se projeter plus et mieux dans ces évolutions :

- en l'accompagnant plus qu'en le maternant, par des techniques pédagogiques adaptées et modernes (utilisation d'Internet, de la télémedecine, des téléconférences) ;
- en lui permettant de maîtriser l'information technique et scientifique ;
- en l'impliquant davantage dans des méthodologies actives telles que l'apprentissage par résolution de problèmes, par alternance ;
- en développant ses capacités d'autoformation ;
- en lui apprenant à maîtriser les techniques d'expression et de communication modernes ;
- en le sensibilisant aux études pharmaco-économiques dans un contexte d'optimisation des coûts de santé ;
- en développant une culture qualité.

Bref, un vaste programme dans lequel une discipline moderne comme la pharmacie clinique doit facilement s'intégrer. Il s'agit en fait de montrer que le pharmacien est devenu un partenaire indispensable du médecin, non pas en terme de « contrôle » des prescriptions, mais en terme de valorisation d'une stratégie thérapeutique pour vérifier que toutes les précautions ont été prises dans la rédaction du protocole, que tout est précisé et que la mise en œuvre par l'infirmière ne pose pas de difficultés particulières.

Ainsi se placer dans l'état d'esprit d'un pharmacien clinicien, c'est :

- connaître les critères de choix des médicaments ;
- pouvoir scientifiquement argumenter le bien-fondé du choix d'un médicament par rapport à un état physiopathologique ;
- valider une thérapeutique médicamenteuse ;
- pouvoir communiquer facilement ces informations au médecin prescripteur ;
- repérer les dysfonctionnements qui peuvent exister dans le circuit du médicament et proposer des actions correctives en les évaluant *a posteriori* (assurance qualité) ;
- repérer rapidement chez le patient des effets indésirables et en étudier les causes pour proposer des solutions adaptées ;

1. Calop, coordonnateur national: «Guide des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants en pharmacie de 5^e année hospitalo-universitaire». Années 1999-2000, disponible auprès du laboratoire BMS.

PHARMACIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

- maîtriser l'information scientifique sur les thérapeutiques médicamenteuses (médecine basée sur l'évidence) et la mettre à disposition des médecins prescripteurs ;
- savoir communiquer avec le patient selon des niveaux de langage adaptés pour l'informer de ses traitements et de la manière dont il devra les prendre précisément ;
- connaître les méthodologies d'évaluation de l'activité des médicaments.

La mise à disposition d'un ouvrage pour les pharmaciens qui veulent s'impliquer et comprendre cet état d'esprit « pharmacie clinique » reste un événement important. Il reste à bien saisir les nuances entre un ouvrage de pharmacologie et de pharmacie clinique. La pharmacie clinique ne peut s'appuyer que sur des connaissances pharmacologiques solides et les deux disciplines sont particulièrement complémentaires. Les auteurs ont réussi dans le rédactionnel à faire passer l'esprit « pharmacie clinique ». Qu'ils en

soient remerciés chaleureusement et notamment la cheville ouvrière de cet ouvrage, François Gimenez, qui, avec constance, opiniâtreté et diplomatie, a réussi à convaincre tous les collègues de consacrer du temps pour faire avancer le projet. Nous espérons que, avec l'état d'esprit que nous avons décrit plus haut, chaque étudiant et lecteur puissent mieux se préparer pour que, soit en milieu officinal soit en milieu hospitalier, le pharmacien soit capable de mettre à disposition du prescripteur sa culture pharmaceutique et permettre ainsi une optimisation de la thérapeutique. Répondre au souci sécuritaire et aux exigences d'information de plus en plus exprimés par les patients tant sous forme de recours que de plaintes représentait également un objectif que nous espérons avoir atteint.

«Le pharmacien clinicien est le “monsieur” assurance qualité de la mise en place efficiente de la stratégie thérapeutique médicamenteuse définie par le médecin prescripteur pour un patient donné.»

Jean CALOP

Professeur de pharmacie clinique, UFR de pharmacie de Grenoble, pharmacien, praticien hospitalier chef de service, CHU de Grenoble

L'élaboration d'un manuel de référence en français, portant sur la pharmacothérapie et destiné aux étudiants en pharmacie et aux pharmaciens s'avère une œuvre de grande envergure, mais ô combien utile ! Au Québec, peu de ressources sont disponibles dans la langue de Molière et, bien qu'en Amérique la langue de Shakespeare soit un incontournable, la fibre « française » qui est en nous salue avec beaucoup d'enthousiasme l'arrivée du « livre de pharmacie clinique et thérapeutique ».

Historiquement, la pharmacie a eu pour centre d'intérêt principal le médicament. En pharmacie clinique, ce centre d'intérêt se déplace vers le patient, utilisateur du médicament. L'intégration des connaissances liées au médica-

ment constitue un défi pour la formation en pharmacie puisque chacune des disciplines entourant le médicament (physicochimie, chimie médicinale, pharmacologie, biopharmacie, pharmacocinétique...) contribue à la résolution des problèmes liés à la thérapie du patient. En ce sens, la pharmacie clinique, qui vise une utilisation efficiente du médicament par le patient, s'abreuve à même des connaissances fondamentales sur le médicament et vise à les contextualiser dans une approche de soins au patient. Le livre de pharmacie clinique et thérapeutique s'utilise comme un outil d'aide à la décision pour le pharmacien, sachant qu'une compréhension globale « médicament/patient » s'avère essentielle pour atteindre des résultats pharmacothérapeutiques optimaux pour le patient.

Claude MAILHOT, B. Pharm., DPH, Pharm.D.

Professeur agrégé et vice-doyenne aux études de premier cycle, faculté de pharmacie, université de Montréal, Québec

Les auteurs

ALLENET Benoît	Maître de conférences en pharmacie clinique, UFR de pharmacie de Grenoble, pharmacien praticien hospitalier, CHU de Grenoble, France
AL HAJJ-KARNIB Amal	Professeur assistant de pharmacie, clinique faculté de pharmacie, université libanaise, Beyrouth, Liban
ANGOULVANT Denis	Assistant chef de clinique, cardiologue
ANTIGNAC Marie	Praticien hospitalier, pharmacien, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
ARMOIRY Xavier	Pharmacien, praticien hospitalier, hôpital cardiologique Louis Pradel hospices civils de Lyon, France
AULAGNER Gilles	Professeur de pharmacie clinique, Nancy, Chef de service, praticien hospitalier, pharmacien Hôpital cardiologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, France
BAGUET Jean-Philippe	Professeur des universités, faculté de médecine, praticien hospitalier cardiologue, CHU de Grenoble
BARRETEAU Hélène	Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital intercommunal de Chaville, Saint-Cloud, Sèvres, Ville d'Avray Saint-Cloud, France
BAUDRANT Magalie	Pharmacien assistante spécialiste, pôle pharmacie CHU de Grenoble, France
BEDOUC Pierrick	Chargé d'enseignement en pharmacie clinique, pharmacien praticien hospitalier CHU de Grenoble, France
BERTRAND Marie-Anne	Praticien hospitalier, Centre régional de traitement des hémophiles, CHU Besançon, France
BOLON-LARGER Magali	Praticien attaché, pharmacien, Groupement Hospitalier Est, Lyon; maître de conférences pharmacie clinique, Lyon, France
BONAZ Bruno	Professeur des universités, faculté de médecine de Grenoble, praticien hospitalier gastro-entérologue, CHU de Grenoble, France
BONNEFOY Éric	Praticien hospitalier, cardiologue, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices civils de Lyon France
BOULIEU Roselyne	Praticien hospitalier, pharmacien, groupement hospitalier Est, Lyon; professeur, pharmacie clinique, Lyon, France
BOYER-GRAND Anne	Pharmacien, praticien attaché maître de conférences associé pharmacie clinique, CHU de Clermont-Ferrand, France
BRAZIER Michel	Professeur de pharmacie clinique, doyen de la faculté de pharmacie d'Amiens, Praticien Hospitalier Groupe hospitalier Amiens-Sud, Amiens, France
BRUDIEU Étienne	Pharmacien praticien hospitalier, CHU de Grenoble, France
BRUNET Philippe	Professeur de néphrologie service de néphrologie et d'hémodialyse, pôle uro-néphrologie hôpital Sainte-Marguerite de la Conception, Assistance publique – Hôpitaux de Marseille, France
BUYSE Marion	Maître de conférences, pharmacie clinique faculté de Pharmacie Paris-XI Châtenay-Malabry, France
CALOP Jean	Professeur de pharmacie clinique, UFR de pharmacie de Grenoble, pharmacien praticien hospitalier, responsable du pôle pharmacie, CHU de Grenoble, France
CALOP Nathalie	Docteur en pharmacie, docteur en sciences de l'éducation, Grenoble, France
CARON Philippe	Professeur d'endocrinologie générale, CHU Rangueil, Toulouse
CASSAT Claude	Praticien hospitalier, cardiologue, CHU Dupuytren, Limoges, France

CAVICCHI Maryan	Praticien hospitalier, gastro-entérologue, hôpital Henri Mondor, Créteil, France
CHAPUIS Claire	Interne en pharmacie, centre hospitalier universitaire, Grenoble, France
CHAUMARD Natacha	Interne, département pharmaceutique, CHU de Besançon, France
CHOPINEAU Jean	Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux, chef de service, professeur, pharmacie clinique
CLAERBOUT Jean-François	Gastro-entérologue, CHU Lille, France
CLERC Bertrand	Interne en pharmacie, département pharmaceutique, CHU de Besançon, France
CONTRERAS Rémy	Interne en pharmacie, département pharmaceutique CHU de Besançon, France
DÉCAUDIN Bertrand	Pharmacien, CH Dunkerque, chargé de cours, biopharmacie et pharmacie galénique et hospitalière, Lille, France
DESBIEZ Françoise	Médecin praticien hospitalier, service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, CHU Clermont-Ferrand
DESPLACES Nicole	Médecin, laboratoire biologie médicale, hôpital de la Croix Saint-Simon, Paris, France
DINE Thierry	Praticien hospitalier, centre hospitalier d'Haubourdin, Professeur de pharmacie clinique, UFR pharmacie, Lille, France
DJIAN Cécile	Interne en pharmacie
DEROUESNÉ Christian	Professeur, service de neurologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
DESABLENS Françoise	Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux, Groupe hospitalier Sud; maître de conférences, pharmacie clinique, CHU Amiens, France
DODE Xavier	Pharmacien Hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices civils de Lyon France
DUCHARME Murray P.	PharmD, FCCP, FCP, vice-président, affaires scientifiques et réglementaires, Allied Research International et professeur associé, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, Canada
DUPUIS Antoine	Praticien hospitalier, pharmacien, CHU de Poitiers, maître de conférences, pharmacie clinique, faculté de pharmacie, Poitiers, France
FARDELLONE Patrice	Professeur de rhumatologie, service de rhumatologie, CHU Amiens, France
FARINOTTI Robert	Praticien hospitalier, pharmacien, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris; professeur, pharmacie clinique, faculté de pharmacie, Paris-XI, Châtenay-Malabry, France
FAURE Pierre	Praticien hospitalier, pharmacien, service de pharmacie, pôle produits de santé-evaluation-infectiologie, CHU Saint-Louis AP-HP, Paris, France
FEDERSPIEL Isabelle	Interne en pharmacie, pôle pharmacie, CHU de Grenoble, France
FERNANDEZ Christine	Praticien hospitalier, pharmacien, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
FERREIRA Ema	B. Pharm., M. Sc., Pharm.D. Pharmacien-clinicien, professeur agrégé de clinique, chaire pharmaceutique famille Louis-Boivin, CHU Sainte-Justine/ université de Montréal, Québec, Canada
FRANCOIS Éric	Praticien hospitalier, cardiologue, hôpital intercommunal de Chaville, Saint-Cloud, Sèvres, Ville d'Avray, Saint-Cloud, France
FRANCHON Émilie	Interne en pharmacie, CHU de Grenoble, France
GERMAIN Emmanuel	Praticien hospitalier, hépato-gastro-entérologue, CHU Grenoble, France
GOURDIER Bertrand	Praticien hospitalier, pharmacien, CHU de Reims, professeur de pharmacie clinique, faculté de pharmacie de Reims, France
GOIJARD Cécile	Praticien hospitalier, médecine interne, hôpital Bicêtre, AP-HP Paris, Kremlin-Bicêtre, France
GRELLET Jean	Praticien hospitalier, pharmacien, maître de conférences, laboratoire de pharmacocinétique et pharmacie clinique, université Victor-Segalen/Bordeaux-II et CHU de Bordeaux, France
GUICHARD Sylvie	PharmD, PhD, maître de conférences, faculté de pharmacie, Toulouse

HADRI Nassira	Internes en pharmacie, CHU de Grenoble, France
HULIN Anne	Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Henri Mondor, Créteil, France
KAULEK-WESTEEL Virginie	Professeur des universités, praticien hospitalier, service de pneumologie, CHU de Besançon, France
LAEDERICH Joëlle	Praticien hospitalier, néphrologue, centre hospitalier André-Grégoire, Montreuil, France
LEBARGY François	professeur, département des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, France
LEGAT-FAGNONI Christine	Assistant spécialiste, pharmacien, CHU Besançon, France
LEVERGE Roger	Praticien hospitalier, pharmacien hôpital Lariboisière, Paris; professeur de pharmacie clinique, Rennes, France
LIMAT Samuel	Professeur de pharmacie clinique et thérapeutique, UFR médecine pharmacie de Besançon, praticien hospitalier, département pharmaceutique CHU de Besançon, France
LOK Catherine	Médecin des hôpitaux, Groupe hospitalier Sud, service de dermatologie, CHU, Amiens, France
LUYCKX Michel	Professeur de pharmacie clinique, UFR pharmacie, Lille, praticien hospitalier pharmacien, Centre hospitalier de Denain, France
MADELAINE Isabelle	Praticien hospitalier, pharmacien, service de pharmacie, pôle produits de santé-évaluation-infectiologie, CHU Saint-Louis AP-HP, Paris, France
MAILHOT Claude	B. Pharm., DPH, Pharm. D., professeure titulaire et vice-doyenne aux études de premier cycle; faculté de pharmacie- université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
MALLET Louise	B. Sc. Pharm., Pharm.D., CGP, professeur titulaire de clinique, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, pharmacienne clinicienne en gériatrie, centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada
MARTEAU Philippe	Professeur, praticien hospitalier (PUPH), Département médico-chirurgical de pathologie digestive Hôpital Lariboisière, Paris, France
MASSIAS Laurent	Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris, France
MEDJOUB Mehdi	Pharmacien assistant spécialiste, département pharmacie, CHU de Besançon, France
MORNEX Jean-François	Professeur des universités, praticien hospitalier, pneumologie, Groupement Hospitalier Est, Lyon, France
ODOU Pascal	Pharmacien, praticien hospitalier, CH Dunkerque, professeur, biopharmacie et pharmacie galénique et hospitalière, Lille, France
PHARAND Chantal	B. Pharm, Pharm. D.,BCPS Professeur agrégé, faculté de pharmacie, Université de Montréal; pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada
RAGON Alain	Praticien hospitalier, pharmacien, laboratoire pôle uro-néphrologie hôpital Sainte-Marguerite de la Conception Assistance publique – Hôpitaux de Marseille, France
RAIGNOUX Cécile	Pharmacien assistant, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
RATSIMBAZAFY Voa	Praticien hospitalier, pharmacien CHU Dupuytren, chargée de cours de pharmacie clinique, Limoges, France
REY Chrystelle	Pharmacien, praticien hospitalier, CHU de Grenoble, France
RICHARD Denis	Praticien hospitalier, pharmacien, chef de service pharmacie, Centre hospitalier Henri-Laborit, enseignant universitaire, Poitiers, France
ROBERT Hugues	Pharmacien, EPSM Lille Métropole, professeur, biopharmacie et pharmacie clinique, Lille, France
ROULET Lucien	Interne en Pharmacie, CHU de Poitiers, France
SALLERIN Brigitte	Pharm D, PhD, Professeur de pharmacie clinique, faculté de pharmacie, Toulouse
SAUTOU-MIRANDAValérie	Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux, maître de conférences, pharmacie clinique
SAUX Marie-Claude	Praticien hospitalier, pharmacien, professeur, laboratoire de pharmacocinétique et pharmacie clinique, université Victor- Segalen/ Bordeaux-II et CHU de Bordeaux, France

SENON Jean-Louis	Professeur des universités, chef de service, service universitaire de psychiatrie et de psychologie médicale, Centre hospitalier universitaire, Poitiers, France
SINGLAS Éric	Pharmacien, praticien hospitalier hôpital Necker-Enfants Malades, Paris; professeur, pharmacie clinique, Caen, France
SOMDA Frédéric	Médecin chef de clinique, assistant des universités endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
STEINMETZ Jean-Philippe	Praticien hospitalier, service de chirurgie digestive, hôpital de Clamecy, France
SYLVOZ Nathalie	Internes en pharmacie, CHU de Grenoble, France
TABURET Anne-Marie	Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Bicêtre, AP-HP Paris, Kremlin-Bicêtre, France
TACCO Frédéric	Assistant spécialiste, pharmacien, centre hospitalier André-Grégoire, Montreuil, France
TALBERT Marc	Praticien hospitalier, pharmacien, hôpitaux de Saint-Denis, Saint-Denis, France
TAUVERON Igor	Médecin praticien hospitalier, professeur d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques Clermont-Ferrand, France
THIRION Daniel J.G.	M. Sc., Pharm.D., BCPS, pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, professeur adjoint de clinique, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, Canada
THUONG-GUYOT Marie	Praticien hospitalier, réanimateur, centre hospitalier de Saint-Denis, Saint-Denis, France
TRIVIN Caroline	Praticien hospitalier, pharmacien, CHU de Grenoble, France
VENISSE Nicolas	Praticien hospitalier, pharmacien, CHU de Poitiers, chargé d'enseignement, faculté de pharmacie, Poitiers, France
VINCENT Isabelle	Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Bicêtre, AP-HP Paris, Kremlin-Bicêtre, France
WILLIAMSON David	B. Pharm., M. Sc., BCPS Professeur adjoint de clinique, faculté de pharmacie Université de Montréal pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada
WOLFF Michel	Praticien hospitalier, service de réanimation des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude-Bernard; professeur, faculté de médecine Paris-VII, Paris, France
WORONOFF-LEMSI Marie-Christine	Professeur des universités pharmacie clinique, pharmacien, praticien hospitalier, département pharmacie, CHU de Besançon, FranceUFR SMP, Université de Franche-Comté

COMITÉS DE RELECTURE

BRAZIER Michel, CALOP Jean, DINE Thierry, DURAND Alain, FERNANDEZ Christine, GIMENEZ François[†], HAZE-BROUCQ Georges, LEVERGE Roger, LIMAT Samuel, POSTAIRE Martine, RASPAUD Sylvie, SAUX Marie-Claude, S GLAS Eric, TABURET Anne-Marie, TCHIAKPÉ Léopold, WORONOFF-LEMSI Marie-Christine.

Remerciements à **Sylvie TESTE** pour sa précieuse aide dactylographique.

Remerciements au professeur **Jean-Paul BELON** pour les conseils de rédaction et la relecture.

L'esprit du livre

Le présent ouvrage aborde la pharmacie clinique sur le plan pratique avec une approche par pathologie en exposant toutes les connaissances que doit avoir le pharmacien clinicien pour comprendre la stratégie d'un traitement entrepris et contribuer au mieux à l'optimisation thérapeutique.

Après les chapitres d'introduction, les pathologies sont abordées et réparties par systèmes ou sections (cardio-vasculaire, nerveux, infectiologie, cancérologie, etc.). Les chapitres ont été écrits pour chaque pathologie en collaboration avec un médecin spécialiste et en essayant au mieux de suivre le plan commun exposé ci-après. Quelques rares chapitres, pour des raisons qui leur sont propres ont partiellement échappé à ce plan. Concernant les sections « Cancérologie-Hématologie » et « Infectiologie », des chapitres d'introduction et de généralités ont été envisagés afin d'éviter les répétitions (« Iatropathologie liée à la chimiothérapie anticancéreuse », « Généralités sur les antibiotiques », etc.).

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie est traitée de façon concise avec une approche clinique pour faire le parallèle entre la physiologie et la pathologie d'une part et le mécanisme d'action des médicaments utilisés dans cette pathologie d'autre part. Elle permet alors de mieux comprendre pourquoi ces médicaments sont utilisés.

exemple : dans le traitement de l'asthme, il s'agit d'une :

- maladie inflammatoire, d'où l'utilisation des corticoïdes ;
- constriction musculaire bronchique, d'où l'utilisation des bronchodilatateurs (β_2 -mimétiques, etc.) ;
- perturbation du système cholinergique, d'où l'utilisation des anticholinergiques.

MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS CETTE PATHOLOGIE

Ce paragraphe expose les points suivants :

- classification des médicaments utilisés (sous forme d'un tableau) avec les formes disponibles ;

- propriétés-mécanisme d'action : très concis et se limitant aux points nécessaires pour comprendre la stratégie thérapeutique et les critères de choix ;
- relation structure/activité : rappel bref des groupements spécifiques en rapport avec l'activité, uniquement quand cela aide à la compréhension du mécanisme d'action ;
- propriétés pharmacocinétiques : concis et regroupant toutes les caractéristiques nécessaires à la compréhension de l'adaptation posologique en fonction des dosages de médicaments.

CRITÈRES DE CHOIX STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les critères de choix entre les différents médicaments disponibles sont développés en fonction :

- de la pathologie (sévérité) ;
- du terrain (âge, grossesse, etc.) ;
- des pathologies et de leurs traitements spécifiques éventuellement associés.

Les critères de choix sont définis entre les classes pharmacologiques et éventuellement entre les différents médicaments d'une même classe.

Quand cela est possible, ce paragraphe est conclu par un diagramme de stratégie thérapeutique.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Cette partie précise les posologies en fonction du terrain et les éventuelles différences de posologie en fonction de la gravité.

Adaptation posologique

Cette partie discute de l'éventuel intérêt de la détermination des concentrations des médicaments dans les milieux biologiques pour l'adaptation de posologie. Dans le cas

contraire, elle montre sur quels critères (efficacité, toxicité, interaction médicamenteuse), cette adaptation doit se faire.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Ce paragraphe n'est envisagé que quand il présente une certaine spécificité et expose dans ce cas :

- le choix de la voie d'administration ;
- les conseils d'administration ;
- les éventuelles incompatibilités d'administration, notamment pour les formes injectables.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Ce paragraphe indique et, éventuellement, discute des pathologies interdisant l'utilisation de ces médicaments, en fonction du terrain ou de pathologies associées.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Seules les interactions de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » (selon le *Vidal*) sont détaillées et discutées (les autres niveaux « à prendre en compte » et « précaution d'emploi » ayant été cités et discutés dans la partie « Adaptation posologique »).

Prévention des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés (fréquence, sévérité, etc.) et l'attitude à adopter est ensuite exposée sous la rubrique *Que faire ?*

CONSEILS AU PATIENT

Cette partie, très pratique, expose les conseils que le pharmacien doit donner au patient concernant le traitement, la surveillance et les recommandations en termes d'hygiène et diététique.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Ce paragraphe expose en une page maximum l'essentiel du chapitre et doit permettre une révision générale rapide après que le chapitre ait été lu.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Un ou plusieurs cas cliniques suivis de questions générales ou questions à choix multiples permettent une révision des différents points abordés dans le chapitre correspondant. Quand cela est possible, deux cas cliniques sont envisagés, l'un dans la phase aiguë de la pathologie et l'autre dans la phase chronique.

Les réponses à chacune des questions sont accompagnées de commentaires, reprenant les points importants du chapitre.

Abréviations

φ	sérum physiologique	ASAT	aspartate amino-transférase
γGT	gammaglutamyltransférase	ASI	activité sympathomimétique intrinsèque
[FuFol]	5-fU-acid folinique	ASMR	amélioration du service médical rendu modérée
φ	cellule	ATM	accidents thérapeutiques médicamenteux
5-FU	5-fluoro-uracile	ATS	antithyroïdiens de synthèse
AAG	asthme aigu grave	ATU	autorisation temporaire d'utilisation
ACC	anticoagulant circulant	AUIC	<i>Area Under the Inhibitory Curve</i>
ACFA	arythmie complète par la fibrillation auriculaire	AV	nœud auriculo-ventriculaire
ACTG	<i>Aides Clinical Trials Group</i>	AVC	accident vasculaire cérébral
ACTP	angioplastie coronaire transluminale percutanée	AVK	antivitamine K
Ad	adrénaline	BAAR	bacille acido-alcool-résistant.
Ad	adulte	Batt.	battements
AD	association déconseillée	BAV	bloc auriculo-ventriculaire
ADAS	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>	BDNF	<i>Brain Derived Neuronal Factor</i>
ADE	<i>Adverse Drug Event</i>	BEB	besoins énergétiques de base
ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>	Bf	bouffée
AE	antiépileptique	BFM	Berlin/Francfort/Munster
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	BH	biopsie hépatique
AHIM	anémies hémolytiques induites par les médicaments	BHE	barrière hémato-encéphalique
AIED	association internationale de l'étude de la douleur	BiOCl	oxychlorure de Bismuth
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens	BK	bacille de Koch
AIT	accident ischémique transitoire	BMI	<i>Body Mass Index</i>
AL	acétyleurs lents	BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
ALAT	alanine amino-transférase	BPCO	bronchopneumonie chronique obstructive
ALD	affection de longue durée	bpm	battement/minute
AMDEC	analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité	Br-	bromure
AMM	autorisation de mise sur le marché	BSS	sous-salicylate de bismuth
AMP	adénosine monophosphate	Bte	boîte
Amp	ampoule	Buv	boivable
AMS	antimalariques de synthèse	C à c	cuillère à café
ANDEM	Agence nationale du développement de l'évaluation médicale	C mes	cuillère-mesure
ANRS	Agence nationale de recherche contre le sida	C Tot	cholestérol total
Anti-H2	antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine	C1G	céphalosporine de 1 ^{re} génération
APA	<i>American Psychiatry Association</i>	C2G	céphalosporine de 2 ^e génération
APA	<i>Amyloid Precursor Protein</i>	C3G	céphalosporine de 3 ^e génération
APLCP	Association pour la lutte contre le psoriasis	CA	curage axillaire
AQTE	Association pour l'assurance qualité en thérapeutique et l'évaluation	CA 125	antigène carcinologique 125
ARA	<i>American Rheumatology Association</i>	CAM	céphalées par abus médicamenteux
ARA II	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Caps	capsule
ARH	Agence régionale de l'hospitalisation	CBG	<i>Corticosteroid Binding Globulin</i>
		CBIC	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
		CBNPC	cancer bronchique non à petites cellules
		CBPC	cancer bronchique à petites cellules
		CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

PHARMACIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

CCR	cancer colo-rectal	DMCL	deméthyl clomipramine
CDC	<i>Center for Disease Control</i>	DMD	desméthyl diazépam
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>	DMO	densité minérale osseuse
CEE	choc électrique externe	DMP	dossier médical partagé
CGIC	<i>Clinical Global Impression of Change</i>	DMT	dose maximale tolérée
CGMS	<i>Continuous Glucose Monitoring System</i>	DNID	diabète non insulino-dépendant
CHA	centre d'hygiène alimentaire	DP	dialyse péritonéale
CHC	carcinome hépatocellulaire	DP	D-pénicillamine
CI	contre-indiqué	DSM-IV	diagnostic et statistiques des troubles mentaux
CIBIC	<i>Clinical Interview Based Impression of Change</i>	DU	dose usuelle
CIM	classification internationale des troubles mentaux	Eau PPI	eau pour préparation injectable
CIV	Comité de la santé publique	ECBU	examen cyto-bactériologique urinaire
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée	ECG	électrocardiographie
Clcr	clairance de la créatinine (mL/min)	ECT	électro-convulsothérapie
CLIN	Comités de lutte contre les infections noso-comiales	EDRF	<i>Endothelium Derived Relaxing Factor</i> ; facteur relaxant dérivé de l'endothélium
CMB	concentration minimale bactéricide	EE	éthynyl œstradiol
CMI	concentration minimale inhibitrice	Efferv	effervescent
CMO	cardiomyopathie obstructive	EFI	effet indésirable
CMV	cytomégalo virus	EFR	épreuves fonctionnelles respiratoires
CO	contraceptif oral	EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
COC	contraceptif oral combiné	EIG	événement indésirable grave
COP	contraceptif oral progestatif	EIM	événement indésirable médicamenteux
Cp	comprimé	EM	erreur médicamenteuse
CP	concentré plaquettaire	ENEIS	Enquête nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins
CPA	concentré plaquettaire d'aphérèse	Enf	enfant
CPBIA	contre-pulsion par ballonnet intra-aortique	ENPI	échelle nycthémérale de l'invalidité parkinsonienne
CPI	Comité de prévention de l'iatro-pathologie	EP	érythrodyesthésie palmoplantaire
CPI	contraceptif progestatif intramusculaire	ERFC	évaluation rapide des fonctions cognitives
CPK	créatine phosphokinase	ESA	extrasystoles auriculaires
CPS	concentré plaquettaire standard	ESV	extrasystoles ventriculaires
Cram	Caisse régionale d'assurance-maladie	ETP	éducation thérapeutique du patient
CREBP	<i>Response Elements Binding Protein</i>	EVA	échelle visuelle analogique
CRP	C-réactive protéine	EVT	événement thromboembolique veineux
CRTH	Centre régional de traitement de l'hémophilie	FA	fibrillation auriculaire
CSP	cellules souches périphériques	FCH	facteur de croissance hématopoïétique
CTV	Comité technique des vaccinations	fe	fraction excrétée inchangée dans les urines
CTZ	<i>Chemoreceptor Trigger Zone</i> (zone chémoréceptrice)	Fec	fécale
D	dose	FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
DA	dose d'attaque	FIC _{index}	<i>Fractionnal Inhibitory Concentrations</i>
DAI	défibrillateur automatique implantable	FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (classification)
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>	FIP	Fédération internationale pharmaceutique
DCI	dénomination commune internationale	FRALLE 93	<i>France Acute Lymphoblastic Leukemia Enfants 1993</i>
DDAVP	<i>Déamino-8-D-arginine vasopressine</i>	FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
DDI	didanosine	FSH-RF	<i>Follicle Stimulating Hormone-Releasing Factor</i>
DDL	dépolarisation diastolique lente	FV	fibrillation ventriculaire
DE	dose d'entretien	G-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
DEP	débit expiratoire de pointe	G5	solution glucosée à 5 %
Def	définitifs	GABA	acide γ -amino-butyrique
DEGR	douleur enfant Gustave-Roussy	GDS	<i>Global Deterioration Scale</i>
DFG	débit de filtration glomérulaire	GEHT	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose
DHE	dihydroergotamine	GELA	Groupe d'étude des lymphomes folliculaires
DHF	dihydrofolique (acide)	GFA	glaucome aigu par fermeture de l'angle
DI	dose initiale		
DID	diabète insulino-dépendant		
Disp	dispositif		
DLI	<i>Donor Lymphocyte Infusion</i>		

GIK	glucose-insuline-potasium	INR	<i>International Normalized Ratio</i>
GMPc	guanosine monophosphate cyclique	INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
GPAO	glaucome primitif à angle ouvert	IP	inhibiteur de protéase
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>	IPI	index pronostique international
Gte	goutte	IPP	inhibiteurs de la pompe à protons
GVH	<i>Graft versus Host</i> ; réaction du greffon contre l'hôte	IR	insuffisant rénal
GVL	<i>Graft versus Leukemia</i> ; réaction du greffon contre la leucémie	IRA	insuffisance rénale aiguë
		IRC	insuffisance rénale chronique
HAS	Haute autorité de santé	IRCT	insuffisance rénale chronique terminale
HBPM	héparine de bas poids moléculaire	IRS	inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>	ISDN	isosorbide dinitrate
HCl	acide chlorhydrique	ISRS	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
HD	hémodialyse	ISRSNA	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
HDF	hémodiafiltration	IST	infection sexuellement transmissible
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>	IV	injection intraveineuse
HEA	hydroxyéthylamidon	IVD	injection intraveineuse directe
HF	hémofiltration	IVL	injection intraveineuse lente
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>	IWF	<i>International Working Formulation</i>
HMG	<i>Human Menopausal Gonadotropin</i>		
HNF	héparine standard non fractionnée	K	potassium
HP	<i>Helicobacter Pylori</i>		
HTA	hypertension artérielle	LA	leucémie aiguë
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire	LAK	<i>Lymphokine Activated Killer</i>
I	intermédiaire	LAL	leucémie aiguë lymphoblastique
IA	inhibiteur de l'aromatase	LAM	leucémie aiguë myéloïde
IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>	LBA	lavage broncho-alvéolaire
IAMC	indice d'activité de la maladie de Crohn	LCR	liquide céphalo-rachidien
IC	insuffisance cardiaque	LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
ICOMT	inhibiteur de la catécholaméthyltransférase	LFB	Laboratoire français de fractionnement et des biotechnologies
ICP	intervention coronaire percutanée	LH	lymphome de Hodkin
ICT	irradiation corporelle totale	LLC	leucémie lymphoïde chronique
IDDase	inhibiteur de la dopa-décarboxylase	LMC	leucémie myéloïde chronique
IDL	<i>Intermediate Low Density Lipoprotein</i>	LNH	lymphomes non hodgkiniens
IDM	infarctus du myocarde	LP	libération prolongée
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Lp(a)	lipoprotéine (a)
IFN	interféron	LPL	lipase lipotéique
Ig	immunoglobuline	LRP	La revue <i>Prescrire</i>
IGF-1	<i>Insulin like Growth Factor-1</i>	LT3	L-tri-iodothyronine, liothyronine
Ih	insuffisant hépatique	LT4	L-thyroxine, lévothyroxine
IHC	insuffisance hépato-cellulaire	Lyoph	lyophilisat
IHS	<i>International Headache Society</i>		
IL1	interleukine 1	M actif	métabolite actif
IL2	interleukine 2	MA	maladie d'Alzheimer
IL6	interleukine 6	MAPA	mesure ambulatoire de la pression artérielle
ILA	infection du liquide d'ascite	MC	maladie de Crohn
IM	injection intramusculaire	MCA	masse corporelle ajustée
IMAO _B	inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B	MDS	médicaments dérivés du sang
IMC	indice de masse corporelle	ME	<i>Medication Error</i>
IMPDH	inosine monophosphate déshydrogénase	MH	maladie de Hodgkin
INCa	Institut national du cancer	MM	masse moléculaire
Inh Ph III	inhibiteurs de la phosphodiesterase III	MMSE	<i>Mini Mental Stable Examination</i>
Inhal	inhalé	MoSARE	modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes
Inj	injectable	MPA	acide mycophénolique
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse	MPAG	dérivé conjugué de l'acide mycophénolique
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé	MPP	méthylphényl pyridinium

PHARMACIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

MPQ	<i>MacGill Pain Questionary</i>	PFC	plasma frais congelé
MRSA	staphylocoque doré résistant à la méthicilline	PG	prostaglandines
MTE	marge thérapeutique étroite	Ph1	chromosome Philadelphie
MTX	méthotrexate	PIH	prescription initiale hospitalière
mTOR	<i>Target Of Rapamycin</i>	PIO	pression intraoculaire
MUI	million d'unité internationale	PK	pharmacocinétique
mV	millivolt	PLM	problèmes liés aux médicaments
MVO	maladie veino-occlusive	PLP	protéine liant les pénicillines
		PMPA	phosphonométhoxypropyl-adénine
N éval	non évalué/non évaluable	PN	polynucléaire
Na	sodium	PNN	polynucléaire neutrophile
Nad	noradrénaline	PO	posologie orale
NAED	nutrition artificielle entérale à domicile	PPI	pour préparation injectable
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>	PPSB	prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihérophilique B
ND	non déterminé	PR	polyarthrite rhumatoïde
NE	nutrition entérale	PRE	période réfractaire relative
NFS	numération formule sanguine	PSDP	pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
NIH	<i>National Institute of Health</i>	PSL	produits sanguins labiles
NINCDS-ADRD	<i>National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association</i>	PTT	protocole temporaire thérapeutique
NK	<i>Natural Killer</i> (cellules)	PVC	pression veineuse centrale
NMDA	N méthyl D aspartate		
NO	oxyde nitrique ou monoxyde d'azote	QDSA	questionnaire douleur Saint-Antoine
NPT	nutrition parentérale totale		
NR	non recommandé	R	résistant
NR	non remboursé	RAA	rhumatisme articulaire aigu
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>	RANK	<i>Receptor Activator of nFkappaB</i>
NSTEMI	<i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i> (infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST)	RCP	résumé des caractéristiques du produit
		RCUH	recto-colite chronique ulcéro-hémorragique
NT	nortriptyline	REAL	<i>Ravised European American Lymphoma</i>
NT proBNP	<i>N-terminal prohormone BNP</i>	RGO	reflux gastro-œsophagien
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	RIVA	rythme idioventriculaire accéléré
		RMO	références médicales opposables
OAP	œdème aigu du poumon	RP	résistances périphériques
OASIS	<i>Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes</i>	R-PA	<i>Recombinant Plasminogen Activator</i>
OERTC	organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer	s	seconde
OLD	oxygénothérapie de longue durée	S	sensible
OMA	otite moyenne aiguë	SA	salpingite aiguë
OMS	Organisation mondiale de la santé	SAL	sérum antilymphocytaire
OPG	ostéoprotégérine	SAP	seringue autopulsée
		SC	sous-cutané
PA	potentiel d'action	SCA	syndrome coronarien aigu
PA	pression artérielle	SCA ^{SSdST}	syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST
PAD	pression artérielle diastolique	SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>	SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
PAM	plan d'administration des médicaments	SCPH	Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux
PAPO	pression artérielle pulmonaire d'occlusion	Sd	solvant-détergent
PAS	pression artérielle systolique	Séc	sécable
PCA	analgésie contrôlée par le patient	Sem	semaine
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>
Pd	pharmacodynamie	SFPC	Société française de pharmacie clinique
PDF	produits de dégradation de la fibrine	SGA	streptocoque β-hémolytique
PDP	postdépolarisation précoce	SIM 85	sein inflammatoire métastatique 1985
PDR	postdépolarisation retardée	SIO	sphincter inférieur de l'œsophage
pdre	poudre	SNC	système nerveux central
Perf	perfusion	SOGC	Société des obstétriciens et des gynécologues du Canada

Sol	solution	U	unité
SPILF	Société de pneumologie de langue française	UCFE	unités correctionnelles facteur VIII Hyland
SPR	service pharmaceutique rendu	Ud	ulcère duodénal
SRM	staphylocoque résistant à la pénicilline	UF	ultrafiltration
SSI	service de soins intensifs	UG	ulcère gastrique
Sup	suppositoire	UGD	ulcère gastro-duodénal
Susp	suspension	UI	unité internationale
		UICC	Union internationale contre le cancer
TAG	trouble anxieux généralisé	Urcam	Union régionale des caisses d'assurance-maladie
TCA	temps de céphaline activé		
TDR	test de diagnostic rapide	Uri	urinaire
TG	triglycérides		
TGU	tractus génito-urinaire	VAD	ventilation à domicile
THF	tétrahydrofolique (acide)	Vd	volume de distribution
THS	traitement hormonal substitutif	VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
TIH	thrombopénie induite à l'héparine	VG	vaginose bactérienne
TIL	<i>Tumor Infiltrated Lymphocyte</i>	VGM	volume globulaire moyen
Tmax	pic plasmatique	VHA	virus de l'hépatite A
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> ; facteur de nécrose tumorale	VHB	virus de l'hépatite B
		VHC	virus de l'hépatite C
TNM	classification des tumeurs malignes selon l'extension de la tumeur (T = tumeur), l'état des adénopathies régionales (N = <i>node</i>) et les métastases à distance (M = métastases)	VHD	virus de l'hépatite D
		VHE	virus de l'hépatite E
TOC	trouble obsessionnel compulsif	VI	ventilation invasive
TP	taux de prothrombine	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
TP	trouble panique	VNI	ventilation non invasive
T-PA	<i>Tissue Plasminogen Activator</i>	VO	voie orale
TQ	temps de Quick	VPN	ventilation en pression négative
TS	temps de saignement	VPP	ventilation en pression positive
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>	VS	vitesse de sédimentation
TT	temps de thrombine	VVC	vulvovaginite à <i>Candida</i>
TV	tachycardies ventriculaires	VVI	vulvovaginites infectieuses
TVP	thrombose veineuse profonde		
		WBS	<i>Webster Rating Scale</i>
		WPW	Wolff-Parkinson-White (syndrome)

PLAN DU CHAPITRE

Historique	4
<i>En France, la formation d'abord</i>	4
<i>L'exercice de la pharmacie clinique</i>	4
Prolongements de la pharmacie clinique	6
<i>À l'hôpital</i>	6
<i>À l'officine</i>	7
« Soins pharmaceutiques » (<i>Pharmaceutical care</i>) <i>et pharmacie clinique</i>	7
Conclusion	7
Références bibliographiques	8

1

Définition de la pharmacie clinique

Jean Calop

*Professeur de pharmacie clinique,
UFR de pharmacie de Grenoble,
pharmacien praticien hospitalier,
responsable du pôle pharmacie,
CHU de Grenoble, France*

Benoît Allenet

*Maître de conférences en pharmacie clinique,
UFR de pharmacie de Grenoble,
pharmacien praticien hospitalier,
CHU de Grenoble, France*

Étienne Brudieu

*Pharmacien praticien hospitalier,
CHU de Grenoble, France*

HISTORIQUE

Pour bien comprendre l'état d'esprit de la pharmacie clinique, il nous faut rappeler que cette discipline est née aux États-Unis. C'est par les procès auxquels les médecins américains étaient confrontés et impliquant la mauvaise gestion thérapeutique médicamenteuse que la pharmacie clinique est née aux alentours des années 1960, il y a donc environ 48 années. Les médecins ont cherché des collaborateurs compétents qui travaillent à leurs côtés pour vérifier :

- que la stratégie thérapeutique médicamenteuse qu'ils venaient de définir était adaptée à l'état physiopathologique du patient ;
- que la mise en place de cette stratégie ne posait pas de problèmes particuliers (notion importante de l'intervention pharmaceutique) ;
- que cette thérapeutique médicamenteuse était la plus efficiente possible (rapports coût/efficacité et risques/bénéfices optimaux).

EN FRANCE, LA FORMATION D'ABORD

Le médecin établit un diagnostic, et définit une stratégie thérapeutique chirurgicale, de kinésithérapie, radiologique, ou médicamenteuse. Dans ce dernier cas le pharmacien doit valider cette ordonnance, avant de dispenser les médicaments et l'infirmière, lorsque cela est nécessaire, administre le médicament. Chaque rôle est bien défini avec des compétences complémentaires.

Le pharmacien autrefois formé pour fabriquer des médicaments avec un mortier et un pilon s'est vu progressivement privé de cet art par l'industrialisation de la fabrication des médicaments. Il reste encore des pharmaciens nostalgiques des préparations officinales et magistrales, mais cet exercice tendra de plus en plus à disparaître au travers des exigences législatives requises actuellement (bonnes pratiques de fabrication).

L'exercice pharmaceutique tend maintenant à s'intéresser aux effets des médicaments industriels sur l'homme et à suivre les méthodes d'évaluation de l'activité des médicaments pour permettre d'apprécier à la fois : l'activité du produit, son devenir dans l'organisme, les effets indésirables, les interactions avec les autres médicaments, les contre-indications et l'adaptation posologique par rapport à l'état physiopathologique du patient, la susceptibilité individuelle du patient à certains médicaments, la possible gestion des effets indésirables, la surveillance thérapeutique et biologique du traitement, et intégrer enfin les rapports risques/bénéfices, coût/efficacité, coût/utilité, etc.

Pour répondre à ces nouveaux exercices professionnels, trois réformes se sont succédées, la première en 1962 a supprimé le stage de première année, et les fameux « defs » (définitifs) tout en créant en 5^e année les options. Jusqu'en 1978, ce régime a existé en résistant même à la « gigantesque bousculade » de mai 1968.

La réforme « Bohuon » de 1978 en créant en 4^e année les stages hospitaliers de six semaines permettait la rencontre de l'étudiant pharmacien, du prescripteur et du malade.

La troisième réforme, dite réforme Laustriat-Puisieux s'est mise en place en 1984 ; elle crée la cinquième année hospitalo-universitaire et une sixième année de formation professionnelle. Elle renforce et amplifie ce qui avait été commencé par le groupe de travail présidé par le Pr Bohuon concernant les stages hospitaliers et l'enseignement de la pharmacie clinique.

L'EXERCICE DE LA PHARMACIE CLINIQUE

Dans la dénomination pharmacie clinique il existe le terme de « clinique » qui signifie en grec « lit ». C'est donc la « pharmacie au lit du malade », le pharmacien clinicien doit intégrer en même temps les propriétés pharmacologiques des médicaments et la physiopathologie du patient. Il doit se situer professionnellement entre le corps médical et le corps infirmier, en respectant le territoire de chacun ; le médecin établit le diagnostic et définit une stratégie thérapeutique, l'infirmière dispense les soins aux malades, le pharmacien clinicien est plus particulièrement chargé :

- de vérifier que la prescription respecte autant que faire se peut, les référentiels scientifiques établis (AMM, conférences de consensus, rapports d'experts, recommandations pour la pratique clinique, recommandation de la Haute autorité de santé [HAS]) ;
- d'aider à la précision de cette stratégie thérapeutique en renseignant le médecin par exemple sur une nouveauté thérapeutique ;
- de valider cette stratégie, c'est-à-dire vérifier les contre-indications en fonction de la physiopathologie du patient, gérer les interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies et des rythmes ou vitesses d'administration, et le cas échéant, de rédiger à l'intention du prescripteur une opinion pharmaceutique argumentée sur le plan scientifique ;
- de surveiller les effets indésirables des médicaments et assurer les notifications originales de ces effets en collaboration avec le service de pharmacovigilance ;
- de contribuer et de participer à l'élaboration de la qualité rédactionnelle des protocoles thérapeutiques médicamenteux ;
- de diffuser l'information sur les nouveautés thérapeutiques, les conférences de consensus, les protocoles thérapeutiques, les références médicales hospitalières ainsi que sur le coût de certains produits ;
- d'aider au choix des médicaments en incluant les rapports risques/bénéfices et coût/efficacité ;
- de proposer des plans de prises ou plan d'administration des médicaments (PAM) prescrits ;
- de conseiller, d'informer voire d'éduquer le patient sortant par rapport aux mises en garde, aux précautions d'emploi, à l'observance du traitement, etc. (voir le chapitre consacré à l'éducation thérapeutique) ;
- d'expliquer les modalités d'administration (schéma pour reconstituer une poudre lyophilisée, pour mettre

des gouttes dans les oreilles, pour appliquer une pommade ophtalmique);

- de contribuer à l'efficacité des prescriptions.

Certains de ces objectifs nécessitent du temps et de la volonté.

Pour effectuer ces tâches, le praticien pharmacien doit s'appuyer sur de solides connaissances en pharmacologie, en biopharmacie et connaître les grandes physiopathologies. En participant à l'optimisation thérapeutique, il doit également s'intéresser à la prévention de l'iatropathologie médicamenteuse, et étudier l'organisation des systèmes en terme d'assurance de qualité (voir chapitre 2).

En France, 22 ans après l'introduction de l'enseignement de la pharmacie clinique en 1984 (Calop, 1985), il y a encore des confusions entre la pharmacie clinique, la pharmacologie, la pharmacologie clinique, voire pour des questions d'orthographe et selon les générations la pharmacie chimique.

Est-il besoin de rappeler que la pharmacie chimique appelée désormais chimie thérapeutique s'intéresse essentiellement aux relations structure activité des médicaments ? La pharmacologie reste, au sens général, la science du médicament et, au sens particulier, l'étude des effets et du mode d'action des médicaments dans un premier temps sur l'animal, dans un second temps sur l'homme (pharmacologie clinique).

La pharmacologie clinique s'intéresse à l'évaluation de l'activité d'un ou de plusieurs produits sur l'homme sain ou sur l'homme malade. Elle suit des règles éthiques et scientifiques strictes, cette discipline est souvent exercée par les médecins pour ce qui concerne la partie clinique et, en France, par les pharmaciens pour ce qui concerne le dosage des médicaments permettant les ajustements posologiques; l'association des deux professions étant idéale. Ainsi, pour mieux faire comprendre les différences entre l'exercice de la pharmacologie et celui de la pharmacie clinique, prenons l'exemple d'un nouveau bêtabloquant :

- le pharmacologue fondamentaliste va s'intéresser au mode d'action du dernier bêtabloquant en participant selon ses axes de recherches à l'avènement d'un produit, en recherchant une action cardiospécifique, en identifiant les sites récepteurs en déterminant, éventuellement, s'il existe une activité sympathomimétique intrinsèque, voire une action alphabloquante ou stimulante, et en précisant sur telle ou telle espèce animale la DL50 ou la DMM. Généralement, ces études sont conduites sur les animaux;
- le pharmacologue clinicien va devoir s'occuper d'étudier la pharmacocinétique du produit chez l'homme sain, chez l'homme malade, évaluer et comparer l'activité du produit chez un certain nombre de patients par rapport à un produit de référence et un placebo (lorsque c'est éthiquement possible);
- que va faire le pharmacien clinicien ? Tout d'abord, au sens nord-américain du terme, ce pharmacien fait partie intégrante de l'équipe médicale, le bêtabloquant est prescrit ou va être prescrit, il vérifie que les indications sont conformes aux référentiels scientifiques, que les contre-indications en fonction de l'état physiopatholo-

gique du patient sont respectées, il contribue à l'adaptation posologique lorsque celle-ci a été déterminée (plan de prise), gère ou signale les interactions médicamenteuses dangereuses, surveille les effets indésirables, et conseille le patient à la sortie de l'hôpital sur les précautions d'emploi, les mises en garde, les règles hygiénodietétiques voire met en place une éducation thérapeutique pour les maladies chroniques.

Nous venons ici de définir succinctement ce que doit être la pharmacie clinique : « mettre sa culture pharmaceutique en application et contribuer à sécuriser et optimiser la thérapeutique du patient » aider l'équipe médicale dans cette difficile tâche de définition et de surveillance d'une stratégie thérapeutique médicamenteuse.

Il ne s'agit plus ici d'apprendre théoriquement un médicament, ni même une classe thérapeutique, il est essentiellement question de réfléchir à *partir d'un cas précis* sur la thérapeutique médicamenteuse et de la discuter positivement ou en point d'amélioration par rapport à une approche coût/efficacité et risque/bénéfice thérapeutique; il s'agit d'acquérir une démarche intellectuelle en intégrant tous les éléments permettant de se faire une idée pour, ensuite avec l'expérience, émettre, nous l'avons évoqué plus haut, une opinion pharmaceutique pouvant aider le corps médical à affiner sa thérapeutique médicamenteuse. Il n'y a pas d'autre but et nous rappellerons la définition de la pharmacie clinique :

«La pharmacie clinique est l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du Pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients.» (Ch. Walton, université de Kentucky, 1961).

Le pharmacien clinicien n'a aucune ambition sur le malade car il n'est pas médecin, n'est donc pas formé au diagnostic; il s'intéresse à la validation et l'optimisation de la thérapeutique médicamenteuse et à la prévention de la pathologie iatrogène.

Dans ce contexte, il est aisé de comprendre :

- que l'enseignement pratique de la pharmacie clinique ne peut s'effectuer qu'à l'hôpital;
- que la pharmacie clinique ne peut s'apprendre qu'en fin d'études. Cette discipline s'appuie essentiellement sur la pharmacologie, la pharmacotechnie, la pharmacoeconomie, la chimie thérapeutique, la biopharmacie, la physiopathologie et la thérapeutique (critères de choix des médicaments).

En 2005 les objectifs prioritaires de l'assurance-maladie ont été d'encourager la mise en place d'une organisation hospitalière visant à d'une part à prescrire mieux et d'autre part à prévenir les accidents iatrogènes médicamenteux ¹.

1. Décret N° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L 162-22-7 du code de la Sécurité sociale.

INTRODUCTION

Le pharmacien est le professionnel de la santé qui a pour mission de dispenser le médicament au malade, à partir d'une ordonnance (ou de ce que les Québécois ont préféré appeler une autorisation à délivrer des médicaments) en assurant *toute la sécurité* que le « consommateur » est en droit d'attendre.

Ce terme de consommateur choisi à la place du terme de patient sous-entend que, ici aussi, sont en train de s'organiser des associations de malades réclamant toujours plus d'attention, de vigilance, de chaleur humaine et de sécurité dans leurs rapports avec les professionnels de la santé. L'objectif, ici, est de trouver une organisation qui tend vers une sécurité à 100 %. L'appel à des individus, à des hommes, montre partout une défaillance parfois excusable, mais rarement excusée quand elle entraîne la maladie, l'invalidité ou la mort (voire l'accroissement des procès dans les hôpitaux publics et privés); la solution mécanique n'existe pas. Tout au plus, dans le domaine du médicament, l'ordinateur peut constituer une aide précieuse qu'il convient de mieux utiliser. Mais il ne remplace pas l'homme dans sa relation, pas plus que son bon sens et son analyse. Il ne représente qu'un outil de plus.

Face à cette possibilité de défaillance humaine, la société est organisée avec des professionnels ayant des fonctions bien précises.

Après des expériences et des analyses fonctionnelles nous définissons le pharmacien clinicien comme étant « la personne assurance qualité en charge de la mise en place de la stratégie thérapeutique efficiente et sûre définie par le médecin pour un patient donné. »

Si la pharmacie clinique au sens strict est encore peu développée dans les hôpitaux, la pharmacie d'officine à condition que le patient soit en face du pharmacien peut bénéficier largement de la formation en pharmacie clinique. Il reste à convaincre encore les médecins français qu'il ne s'agit pas d'une perte de pouvoir mais au contraire une sécurité à la fois pour eux et pour le patient. C'est cet aspect de communication qui doit continuer mais qui va avec l'acquisition de compétences et une révolution sur le plan de la formation. À ce sujet le challenge reste donc de préparer le professionnel à un autre exercice de la pharmacie qui peut être complémentaire de celui du « mortier pilon ». C'est l'exercice tourné vers l'analyse de l'historique médicamenteux du patient, la validation et l'évaluation des stratégies thérapeutiques médicamenteuses, l'éducation du patient en intégrant les techniques modernes de communication en adoptant un niveau de langage. Cette évolution ne peut être prise en compte que par rapport à une évolution des esprits des enseignants et des enseignements. La pharmacie clinique ne s'enseigne bien que sur le terrain en présence d'un patient, elle cherche à individualiser la thérapeutique (deux malades ne sont jamais identiques même s'ils ont la même maladie) et à l'optimiser.

Dans la phase d'observation de la 5^e année hospitalo-universitaire, il convient que l'étudiant apprenne un certain nombre de notions fondamentales pour l'exercice de son métier. Comment se prescrit le médicament? Comment s'établit un diagnostic? Quelle est l'approche du malade?

Comment surveille-t-on les interactions médicamenteuses, les effets indésirables des médicaments? Comment évalue-t-on l'efficacité d'une médication? Quels sont les critères qui président au choix d'un médicament plutôt qu'un autre? Comment intègre-t-on le problème de l'économie de la santé dans le contexte du meilleur soin au malade? Comment adapte-t-on une posologie, etc.? Apprendre à l'étudiant à se poser des bonnes questions reste l'objectif prioritaire de la formation des étudiants de cinquième année présents pendant une année à mi-temps à l'hôpital.

Bref, il s'agit d'impliquer le pharmacien dans la thérapeutique médicamenteuse, de l'aider à utiliser ses connaissances théoriques, de les parfaire, et de pouvoir participer avec l'équipe soignante à la thérapeutique du malade avec le maximum d'efficacité en exprimant par écrit si nécessaire à l'intention du prescripteur une opinion pharmaceutique, en l'argumentant scientifiquement.

PROLONGEMENTS DE LA PHARMACIE CLINIQUE

À L'HÔPITAL

C'est à l'hôpital, où n'existait jusqu'à présent que la pharmacie hospitalière chargée d'acheter et d'approvisionner les unités de soins en médicaments, que naturellement doit s'exercer la pharmacie clinique. Depuis seulement 1972 la pharmacie hospitalière a une existence indépendante de la biologie. Les pharmaciens hospitaliers de cette génération ont été essentiellement préoccupés de mettre en place une organisation pharmaceutique performante en terme de gestion et de pharmacotechnie. Le challenge était de réorganiser la pharmacie hospitalière pour qu'elle puisse acquérir ses lettres de noblesse et faire face à bon nombre de missions qui lui ont été progressivement confiées (stérilisation centralisée, gestion des dispositifs médicaux stériles, produits dérivés du sang, traçabilité, pour ne citer que les principales...).

Avec l'apparition du contrat de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux en 2005, il est temps de comprendre que l'exercice pharmaceutique se déplace au sein des unités de soins et donc d'anticiper par des projets et des engagements que la présence du pharmacien aux côtés du médecin reste la véritable réponse et la garantie de la bonne prise en charge et de la sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux stériles. Si l'on part du principe que la véritable réflexion d'efficacité d'une stratégie thérapeutique ne peut se faire qu'au lit du patient, la pharmacie clinique prend toute sa dimension. Il appartient à la profession de développer ses actions dans ce sens, de s'intéresser plus aux études pharmacoéconomiques et à l'efficacité des prescriptions et de définir, soutenir et faire évoluer par des recherches le service pharmaceutique rendu (SPR).

À L'OFFICINE

L'exercice de la pharmacie d'officine est désormais essentiellement tourné vers la qualité des services et non plus vers la qualité des produits (qui est essentiellement désormais un problème industriel). Entre du *Lasilix* acheté dans une pharmacie et du *Lasilix* acheté dans une autre, il n'y a aucune différence sur le produit. La différence se fera dans la qualité de l'accueil, la vérification de certains points du traitement, la pertinence des conseils et le suivi du dossier patient. Ce dossier patient arrive avec le dossier médical partagé ; il ne va pas assez loin dans les renseignements physiopathologiques mais c'est un grand progrès. Une validation d'ordonnance ne peut se faire que par rapport à ce dossier patient. Il est en effet primordial pour détecter des contre-indications. Les Québécois l'ont instauré depuis 32 ans. Toutes les activités de pharmacie clinique décrites plus haut peuvent s'appliquer à l'officine et notamment il peut être envisagé :

- le rendez-vous pharmaceutique lorsqu'une ordonnance nécessite une étude particulière ;
- la rédaction d'une opinion pharmaceutique qui peut être transmise au prescripteur lorsque le pharmacien constate une anomalie (contre-indications non respectées, posologie élevée, interactions médicamenteuses contre-indiquées ou dangereuses, etc.) ;
- un espace de confidentialité qui permet à chaque patient de s'exprimer ;
- un espace de communication pour aider à l'éducation du patient avec des documents, CD-ROM, et des vidéocassettes permettant à des patients et au pharmacien de compléter certaines informations.

La pharmacie d'officine est dans l'obligation de prouver dans les années à venir qu'elle peut jouer un rôle d'économie de santé en prouvant par son action qu'elle peut éviter des hospitalisations.

Par rapport à toutes les fonctions de pharmacie clinique pouvant être exercées, nous renvoyons le lecteur au guide des fonctions hospitalières édité chaque année et qui détaille l'ensemble de ces activités (*Guides des fonctions hospitalières*¹).

« SOINS PHARMACEUTIQUES » (PHARMACEUTICAL CARE) ET PHARMACIE CLINIQUE

En France, quelques réticences se sont manifestées au sein de l'association des enseignants de pharmacie clinique pour tenter de traduire « *pharmaceutical care* » par d'autres termes que « soins pharmaceutiques ». En effet le terme « soins » orientait beaucoup vers la corporation des infirmier(e)s impliquant plus une gestuelle et une habileté à prodiguer une prestation au patient. Si pour être bref la traduction s'est orientée sur « optimisation et vigilance thérapeutique médicamenteuse », il reste à notre avis qu'elle n'est pas suffisamment synthétique. La définition doit intégrer la prise en compte de la prestation personna-

lisée donnée à un patient précis. La notion de « soins pharmaceutiques » a besoin d'explication ; elle sous-entend (voir le texte de Claude Maillot, chapitre 3) :

- une prise en compte du patient et de sa thérapeutique médicamenteuse, à la fois dans son historique médicamenteux, dans la mise en place de la stratégie thérapeutique mais aussi dans son suivi et dans son évaluation ;
- une prise en charge administrative, sociale, sanitaire, de prévention et d'hygiène de vie. D'autres disciplines sont naturellement impliquées dans cette notion de « soins pharmaceutiques ». Il reste à voir si le terme repris par nos collègues québécois francophones « de soins pharmaceutiques » s'imposera progressivement au sein de nos facultés. La pharmacie clinique reste la discipline « pivot » de cette notion.

CONCLUSION

Le patient ne peut pas être « saucissonné » : pour être performant dans la recherche sécuritaire, la prise en charge globale du patient dans son traitement médicamenteux reste essentielle. La pharmacie clinique est une discipline primordiale pour l'exercice moderne du métier de pharmacien d'officine ou de pharmacien hospitalier. Elle prépare le pharmacien à participer activement à l'optimisation thérapeutique, à la prévention de l'iatro-pathologie et à l'éducation du patient par rapport à son traitement.

Le « *pharmaceutical care* américain » qui consiste à centrer l'action sur le patient et non pas sur le produit ne peut s'appuyer que sur une formation en pharmacie clinique performante. Le métier doit intégrer dans son exercice actuel et futur le concept que le malade forme un tout :

- il doit être pris en considération dans ses antécédents, son historique médicamenteux, sa physiopathologie ;
- la pertinence et l'efficacité de sa thérapeutique doivent être analysées, validées par rapport aux consensus scientifiques, elles doivent être mises en place selon des procédures bien établies ;
- il doit être informé, voire éduqué sur son traitement et sa maladie ;
- le suivi de son traitement doit permettre une évaluation sur les résultats de la thérapeutique instaurée et conduire si nécessaire à des actions correctives.

C'est dans ce contexte que le pharmacien doit apporter des compétences et jouer un rôle actif sans complexe, et prouver que dans son domaine il reste non seulement incontournable mais qu'il participe efficacement à la sécurité thérapeutique du patient et à l'optimisation économique. C'est le rôle majeur qu'il doit jouer actuellement dans le cadre du contrat de bon usage des médicaments² pour lequel il reste important que les administrations hospitalières comprennent que le respect et l'efficacité de ce contrat passent par l'intégration des pharmaciens au sein même des pôles médicaux.

2. Décret N° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L 162-22-7 du code de la Sécurité sociale.

1. www.anepc.org.

INTRODUCTION

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CALOP J. — *La pharmacie clinique, Pourquoi? Comment?* Ellipses, Paris, 1985.

Guide des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants en pharmacie de cinquième année hospi-

talo-universitaire. Sous l'égide de l'Association de l'association nationale des enseignants français de pharmacie clinique (anepc). Maintenant téléchargeable sur www.anepc.org Édité par le laboratoire Bristol Myers Squibb, 2007.

PLAN DU CHAPITRE

Définitions	10
<i>Iatrogénie médicamenteuse</i>	10
<i>Effet indésirable d'un médicament (EFI)</i>	10
Effet indésirable grave	10
Effet indésirable inattendu	11
<i>Erreur médicamenteuse (EM)</i>	11
<i>Événement indésirable médicamenteux</i> <i>(ou événement iatrogène médicamenteux) (EIM)</i>	11
Épidémiologie de l'iatrogénie médicamenteuse ..	12
Quel impact du service rendu par le pharmacien clinicien ?	13
<i>Réduction de la morbidité liée à</i> <i>l'iatrogénie médicamenteuse</i>	13
Analyse pharmaceutique des prescriptions et interventions pharmaceutiques	14
Participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins	14
Établissement de l'historique médicamenteux ..	15
Conseil au patient et éducation thérapeutique	15
<i>Réduction des coûts</i>	15
<i>Acceptabilité des propositions faites par les</i> <i>pharmaciens cliniciens</i>	16
Conclusion	17
Références bibliographiques	17

2

L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ?

Chapitre révisé pour cette édition par :

Pierrick Bedouch

*Chargé d'enseignement en pharmacie clinique,
pharmacien praticien hospitalier
CHU de Grenoble, France*

Benoît Allenet

*Maître de conférences en pharmacie clinique,
pharmacien praticien hospitalier
CHU de Grenoble, France*

Jean Calop

*Professeur de pharmacie clinique,
UFR de pharmacie de Grenoble,
praticien hospitalier-
chef du département pharmacie,
CHU de Grenoble, France*

Remerciements : Nous remercions Etienne Schmitt,
praticien hospitalier du service de pharmacie de l'EPSM
Montperrin d'Aix en Provence, pour sa relecture en sa
qualité de coordonnateur de la rédaction du
Dictionnaire de l'erreur médicamenteuse de la SFPC
ainsi que les auteurs de cet ouvrage : D. Antier (Tours),
C. Bernheim (Paris), E. Dufay (Lunéville), M.-C. Husson
(Le Kremlin-Bicêtre), E. Tissot (Besançon-Novillars).

Chapitre initialement rédigé par :

Frédéric Grain

*Pharmacien assistant spécialiste,
hôpital René Muret-Bigottini, Sevrans, France*

Delphine Schmitt

*Assistante spécialiste,
CHU de Grenoble, France*

Saleh Amro

*Pharmacien doctorant,
service de pharmacie clinique,
CHU de Grenoble, France*

INTRODUCTION

L'évolution de la médecine moderne est étroitement liée aux progrès des thérapeutiques médicamenteuses. Néanmoins, l'usage des médicaments n'est pas sans risque et l'on parle d'iatrogénie médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation. L'iatrogénie médicamenteuse représente un problème majeur de santé publique bien connu des pharmaciens depuis de nombreuses années, mais longtemps ignoré, en France notamment. Toutefois, cette situation change. Les pouvoirs publics ont fait de la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse un des objectifs de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'assurance-maladie, après avoir mené avec un relatif succès la campagne pour un meilleur usage des antibiotiques, s'engage dans la prévention du risque médicamenteux évitable, en sensibilisant les assurés et en accompagnant les médecins (Assurance-maladie, 2006a). Cette action répond aussi à une demande croissante d'information des Français, comme le montre une enquête réalisée par téléphone auprès d'un échantillon de 1 000 personnes en mai 2006 (Assurance-maladie, 2006b). Cette enquête révèle que près d'un Français sur deux (47 %) considère « *plus qu'auparavant* » les médicaments comme des produits « *qui exigent certaines précautions* » et qui « *présentent certains risques* ». Cette prudence s'enracine dans le vécu des Français, puisque 42 % déclarent avoir connu des effets indésirables liés à des médicaments, soit personnellement (18 %), soit dans leur entourage (24 %). L'enquête met également en évidence que les Français sont prêts à changer de comportement vis-à-vis du médicament, mais sont en attente d'informations et de conseils sur les médicaments. Ils citent le médecin et le pharmacien comme les plus à même de fournir des informations sur la bonne utilisation des médicaments (respectivement 87 et 62 %).

Le rôle du pharmacien clinicien est de mettre en sécurité le patient puis d'optimiser sa thérapeutique. Afin de pouvoir assurer efficacement sa première mission, le pharmacien clinicien doit dans un premier temps comprendre et faire sienne cette problématique.

Ainsi, nous présenterons les définitions indispensables à la compréhension de l'iatrogénie médicamenteuse avant de faire la synthèse des différentes données épidémiologiques disponibles dans ce domaine. Enfin, nous abordons l'impact de la pratique de pharmacie clinique sur la sécurité des traitements médicamenteux.

DÉFINITIONS

Les définitions proposées ci-dessous sont issues du *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse* élaboré sous l'égide de la Société française de pharmacie clinique (SFPC) et initié par l'Association pour l'assurance qualité en thérapeutique et l'évaluation (AAQTE) (Schmitt, 2006). Cet ouvrage diffusé librement par la SFPC a été développé selon une méthode rigoureuse, ce qui lui permet de faire autorité dans ce domaine.

IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE

Le terme « *iatrogénie* » provient du grec *iatros* = médecin et *génos* = origine, causes. Il signifie donc « *qui est provoqué par le médecin* » (Calop, 1999).

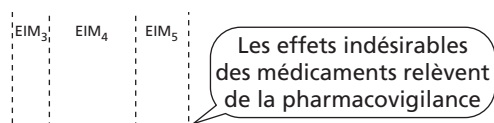
Par extension, l'*iatrogénie médicamenteuse* correspond à la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments.

EFFET INDÉSIRABLE D'UN MÉDICAMENT (EFI) (figure 2.1)

L'effet indésirable est, selon la définition commune à l'Organisation mondiale de la santé et à la Communauté Européenne, une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. La définition française (décret n° 99-278 du 13 mars 1995 puis décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004) rajoute l'expression : « ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ».

Le terme anglo-saxon correspondant est *Adverse Drug Reaction* (ADR).

Exemple : hypotension orthostatique chez un malade traité par antidépresseur imipraminique.



EIM₃ : EFI lié à une erreur médicamenteuse (non intentionnel)

EIM₄ : EFI dans les conditions normales d'utilisation (intentionnel)

EIM₅ : EFI lors d'un mésusage (intentionnel)
– hors RCP, mais documents selon les données acquises de la science
– hors RCP et non documenté

Figure 2.1. Les effets indésirables des médicaments (d'après *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse* – SFPC, 2006).

Effet indésirable grave

Un *effet indésirable grave* est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (article R. 5121-153 du code de la santé publique, mis en conformité à la directive 2000/38/CE du 5 juin 2000 par le décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance).

Exemple : hémorragie digestive chez un patient traité par anti-inflammatoire non stéroïdien entraînant une hospitalisation en urgence avec réalisation d'une fibroscopie digestive.

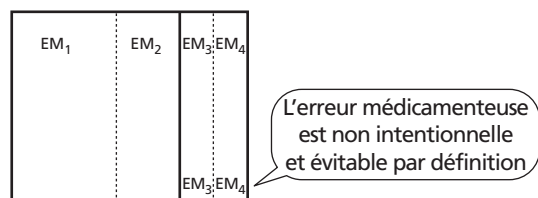
Effet indésirable inattendu

Un *effet indésirable inattendu* est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 (article R. 5121-153 du code de la santé publique).

Exemple : hémorragie intracrânienne chez un malade VIH positif traité par Tipranavir, un inhibiteur non peptidique de la protéase, quelque mois après la commercialisation de ce nouveau traitement.

ERREUR MÉDICAMENTEUSE (EM) (Figure 2.2)

L'*erreur médicamenteuse* est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'*erreur médicamenteuse* représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un *événement indésirable* pour le patient.



EM₁ : EM potentielles

EM₂ : EM avérées sans signe clinique, biologique ou psychologique

EM₃ : EM avérées avec EIM et omission du médicament

EM₄ : EM avérées avec EIM et prise inappropriée du médicament

Figure 2.2. Les erreurs médicamenteuses

(d'après Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – SFPC, 2006).

Par définition, l'*erreur médicamenteuse* est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été, au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'*erreur médicamenteuse* peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique, défaut de prise du médicament par le patient ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions.

Le terme anglo-saxon correspondant est *Medication Error* (ME).

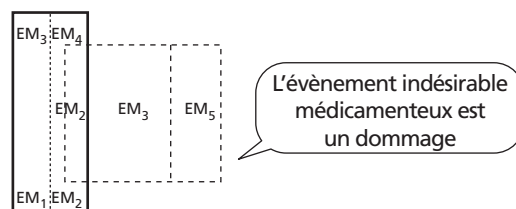
Exemple : patient traité au long cours par coumadine (antivitamine K) en situation de sous-dosage non détecté par absence de surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) d'où un risque thromboembolique majeur.

L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle :

- une *erreur médicamenteuse avérée* s'est effectivement produite et est parvenue jusqu'au patient sans avoir été interceptée ;
- une *erreur médicamenteuse potentielle* a été détectée et interceptée par un professionnel de santé, un patient ou son entourage avant l'administration du médicament au patient.

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX (OU ÉVÉNEMENT IATROGÈNE MÉDICAMENTEUX) (EIM) (Figure 2.3)

L'*événement indésirable médicamenteux* est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins.



EIM₁ : EIM liés à une EM par omission du médicament

EIM₂ : EIM liés à une EM par prise inappropriée du médicament

EIM₃ : EIM = EFI liés à une EM

EIM₄ : EIM = EFI dans les conditions normales d'utilisation

EIM₅ : EIM = EFI avec mésusage

Figure 2.3. Les événements indésirables médicamenteux (d'après Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – SFPC, 2006).

L'*événement indésirable médicamenteux* peut se traduire, notamment : par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament.

Cet événement indésirable médicamenteux peut provenir d'une *erreur médicamenteuse* ou d'un *effet indésirable*. Lorsqu'un *événement indésirable médicamenteux* s'avère secondaire à une *erreur médicamenteuse*, il est considéré comme évitable.

Le terme anglo-saxon correspondant est *Adverse Drug Event* (ADE).

L'ensemble de ces définitions est important à maîtriser afin de faire la part des choses entre ce qui est évitable de

INTRODUCTION

ce qui ne l'est pas, ce que l'on peut prévenir et ce que l'on peut atténuer, récupérer ou rattraper (figure 2.4). En effet, les différents acteurs du circuit du médicament, dont le pharmacien clinicien, doivent s'attacher à réduire les EIM évitables. Les EIM inévitables, correspondant aux effets

indésirables non dissociables de l'activité thérapeutique, doivent pour leur part faire l'objet d'une collaboration étroite entre ces différents acteurs dans le but de gérer l'évolution clinique et d'assurer la notification auprès des centres de pharmacovigilance.

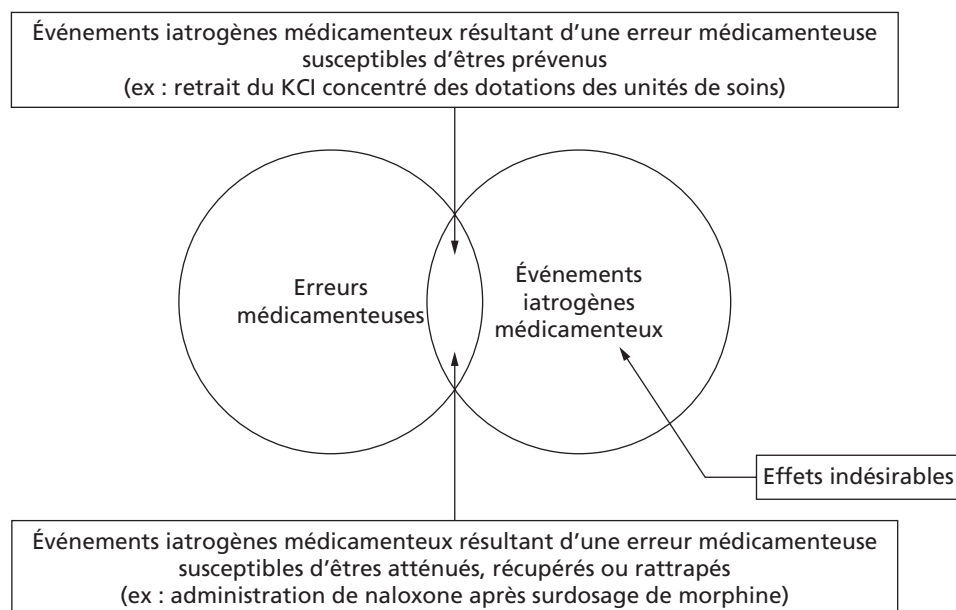


Figure 2.4. Relation entre effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables (d'après Morimoto *et al.*, 2004).

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE

Dans la littérature, effet indésirable et événement indésirable médicamenteux sont souvent confondus. La connaissance de la survenue d'une erreur médicamenteuse sous-jacente permet de différencier les deux. Toutefois, l'analyse de la littérature internationale permet de prendre toute la mesure de l'ampleur de l'iatrogénie médicamenteuse dans les pays développés. Les États-Unis se sont les premiers intéressés à cette problématique ; de nombreuses données nord-américaines sont ainsi disponibles. Le taux d'hospitalisation aux États-Unis lié à un EIM a été estimé entre 1,8 et 7 % dont 53 à 58 % sont imputables à des EM (Leape, 1995 ; *Institute of Medicine*, 1999). Une méta-analyse (Lazarou, 1998) a estimé qu'aux États-Unis en 1994, 2 216 000 patients hospitalisés auraient présenté un EIM grave et 106 000 patients hospitalisés seraient décédés suite à un EIM, ce qui représenterait la quatrième cause de décès après les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux. Plusieurs études menées aux États-Unis ont évalué les conséquences économiques des EIM subis par les patients hospitali-

sés et leur impact sur les coûts hospitaliers. L'estimation du surcoût moyen des coûts hospitaliers aux États-Unis résultant des EIM rapportés varie de 1 939 à 2 595 \$ par cas (Classen, 1997 ; Evans, 1994 ; Bates, 1997 ; Senst, 2001). L'étude réalisée par Bates *et al.* (1997) sur plus de 4 000 hospitalisations aiguës, montre que 6 % ont présenté un EIM, parmi lesquelles 1,5 % correspondait à un EIM évitable (soit une EM), induisant respectivement une augmentation de 2,2 et 4,6 jours d'hospitalisation en moyenne pour ces patients, soit un surcoût de 2 595 \$ pour un EIM et 4 685 \$ pour une EIM évitable. L'extrapolation à un hôpital universitaire de 700 lits montrait un coût annuel de 5,6 millions de \$ pour les EIM et 2,8 millions de \$ pour les EIM évitables. Pour l'ensemble des patients hospitalisés aux États-Unis, les surcoûts hospitaliers liés aux EIM ont été estimés à 1,56-4 milliards de \$ par an (Classen, 1997 ; Evans, 1994).

Qu'en est-il en France ? Peu de données étaient disponibles avant la publication des résultats de l'Enquête nationale sur les événements indésirables graves (EIG) liés aux soins (ENEIS) menée entre avril et juin 2004 (Michel, 2005). Cette enquête, portant sur 292 unités de 71 établissements de santé, était constituée d'un échantillon de 8 754 patients, suivis pendant une période maximale de 7 jours, soit au total 35 234 journées d'hospitalisation observées. Ce travail met en évidence l'importance de l'iatrogénie en France

et plus particulièrement de l'iatrogénie médicamenteuse. Cette étude distingue les EIG responsables d'hospitalisation des EIG survenus en cours d'hospitalisation. Dans un premier temps, l'analyse montrait que les EIG ayant motivé l'hospitalisation étaient responsables de 3 à 5 % de l'ensemble des séjours hospitaliers. Près de la moitié des EIG ayant motivé une hospitalisation (48 % dont 37 % liés au médicament) étaient associés à des produits de santé (médicament, sang, dispositifs médicaux), soit environ 1,9 % des séjours hospitaliers (1,5 % pour le médicament). L'extrapolation des données de cette enquête au nombre d'admissions permet d'estimer le nombre d'hospitalisations liées à un EIM grave entre 60 000 à 100 000 par an en France. Dans un deuxième temps, l'analyse portait sur les EIG identifiés au cours de l'hospitalisation, dont la densité d'incidence était évaluée à 6,6 pour 1 000 journées d'hospitalisation. Parmi ces EIG survenus en cours d'hospitalisation, plus du quart étaient associés à des produits de santé (28 %) et majoritairement aux médicaments (20 %). L'extrapolation de ces données au nombre de journées d'hospitalisation montre que 50 000 à 100 000 séjours hospitaliers sont concernés par un EIM grave par an en France. Néanmoins, cette étude présente uniquement l'incidence des EIM graves. L'analyse d'autres études antérieures réalisées en France et à l'étranger laisse supposer que 1 séjour hospitalier sur 10 est marqué par un EIM dont le tiers est qualifié de grave.

Chaque EIG a été analysé en détail afin d'en évaluer le caractère évitable. L'analyse globale montrait ainsi que la moitié des EIG liés aux médicaments (47 %) étaient évitables.

Au-delà des conséquences cliniques et sociales, il faut également prendre en compte le coût de l'iatrogénie médicamenteuse. Bien qu'elle n'ait pas encore été formellement étudiée en France, il apparaît clairement que le coût pour le système de santé français est colossal. Ainsi, le coût moyen de chaque EIG survenu en France a été estimé à 4 120 € par Bordet *et al.* (2001) et 5 305 € par Apretna *et al.* (2005), ce qui est proche des données nord-américaines sur les EIM. Le coût hospitalier direct des seuls EIM admis dans les services d'accueil et d'urgences pour l'ensemble des établissements publics français a été estimé à 636 millions d'euros, soit environ 1,8 % du budget de l'hospitalisation publique en France en 2002 (2006).

L'origine des EM est le plus souvent multifactorielle et concerne différents intervenants. Il est donc important de comprendre ces causes afin de permettre la mise en place de mesures correctives au niveau de chaque étape du circuit du médicament. L'erreur médicamenteuse se produit généralement à l'un des quatre niveaux suivants : prescription, transcription, délivrance ou administration.

La répartition des EM selon l'étape du circuit du médicament est la suivante :

- prescription (37 % [Bernheim, 2005]; 56 % [Bates, 1995]);
- transcription de l'ordonnance (18 % [Bernheim, 2005]; 6 % [Bates, 1995]);
- délivrance (22 % [Bernheim, 2005]; 4 % [Bates, 1995]);
- administration (23 % [Bernheim, 2005]; 34 % [Bates, 1995]).

Ces chiffres montrent que tous les acteurs du circuit du médicament sont concernés par l'EM et mettent en évidence l'importance pour ces acteurs (médecin, pharmacien, infirmière et patient) d'agir en étroite collaboration afin de détecter et corriger les EM aux différentes étapes de ce circuit.

QUEL IMPACT DU SERVICE RENDU PAR LE PHARMACIEN CLINICIEN ?

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien clinicien est le véritable responsable « assurance qualité » du circuit du médicament. Il doit le sécuriser afin de réduire au maximum les erreurs médicamenteuses et donc l'iatrogénie médicamenteuse et d'en améliorer la tolérance et l'efficacité. Quels types de services sont à la disposition du pharmacien clinicien pour satisfaire cet objectif ? Bond *et al.* (1999a) font une distinction entre les services centralisés de pharmacie clinique centraux et les services décentralisés en relation directe avec le patient au sein d'une unité de soins (tableau 2.1). Ces distinctions propres au mode d'organisation américain ne sont pas toutes transposables au modèle français, en raison notamment de l'intervention d'autres professionnels dans le domaine de la thérapeutique médicamenteuse. Ainsi, la gestion des effets indésirables médicamenteux repose en France sur une collaboration avec les Centres régionaux de pharmacovigilance. De même, les questions relatives à la toxicité aiguë des médicaments relèvent des centres antipoison.

La réduction de la mortalité liée au médicament est le critère le plus pertinent pour évaluer l'impact de ces différents services de pharmacie clinique. Toutefois, il est intéressant d'examiner d'autres critères tels que la réduction des événements iatrogènes, la réduction des durées d'hospitalisation, l'évolution du recours aux soins ou l'adhésion des médecins à l'activité de pharmacie clinique, qui peut être évaluée par la mesure de l'acceptation des interventions pharmaceutiques. Ainsi, nous présentons une synthèse sur l'impact des activités de pharmacie clinique en abordant les trois critères suivants :

- réduction de la morbidité;
- réduction des coûts;
- acceptation des interventions par les prescripteurs.

RÉDUCTION DE LA MORBIMORTALITÉ LIÉE À L'IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE

Le pharmacien clinicien peut intervenir à différents niveaux de la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse. De nombreux travaux ont mis en évidence l'impact de ces actions en matière de réduction des EM avec un effet clinique prouvé en matière de réduction des durées d'hospitalisation, de taux de réadmission et de réduction de la mortalité.

INTRODUCTION

Tableau 2.1. Les services de pharmacie clinique (d'après Bond *et al.*, 1999a).

Type de service de pharmacie clinique	Description
Services centralisés (au niveau de l'hôpital)	
1. Évaluation de l'utilisation des médicaments	Le pharmacien évalue les pratiques de prescription de certains médicaments avec un rendu des résultats au niveau de l'hôpital (Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, Commission médicale d'établissement).
2. Information sur le médicament	Le pharmacien assure de façon formalisée un service d'information sur le médicament pour les autres professionnels de santé.
3. Formation des personnels de santé	Le pharmacien assure des séances de formation continue régulières auprès des autres professionnels de santé (médecins, infirmières, etc.).
4. Recherche clinique	Le pharmacien participe à la recherche clinique en tant qu'investigateur principal ou co-investigateur et participe à la rédaction d'articles scientifiques.
5. Pharmacovigilance/Centre antipoison	Le pharmacien est capable de répondre à des questions relatives à la toxicité et au surdosage des médicaments en routine.
Services décentralisés (en relation directe avec le patient – au sein d'une unité de soins)	
6. Historique médicamenteux à l'admission	Le pharmacien réalise un historique des traitements médicamenteux courant du patient à l'admission.
7. Participation aux visites des médecins	Le pharmacien participe aux visites de service des médecins.
8. Management des protocoles thérapeutiques	Le pharmacien, sur demande du médecin, fait les demandes de biologie si nécessaire et initie les traitements médicamenteux ou ajuste les dosages afin d'obtenir l'effet clinique recherché.
9. Consultation pharmacocinétique	Le pharmacien assure le suivi pharmacocinétique des médicaments à marge thérapeutique étroite.
10. Suivi thérapeutique	Le pharmacien assure le suivi thérapeutique des médicaments à surveillance particulière (exclut le suivi pharmacocinétique).
11. Gestion des effets indésirables médicamenteux	Le pharmacien évalue les EFI potentiels au cours de l'hospitalisation du patient et en assure le suivi avec le médecin.
12. Conseil au patient (éducation)	Le pharmacien assure un conseil aux patients pendant l'hospitalisation ou au moment de la sortie.
13. Participation à l'équipe de nutrition parentérale	Le pharmacien participe au suivi des patients sous nutrition parentérale.
14. Participation à l'équipe de réanimation	Le pharmacien est un membre actif de l'équipe de réanimation.

Analyse pharmaceutique des prescriptions et interventions pharmaceutiques

L'analyse pharmaceutique des ordonnances représente l'activité quotidienne principale du pharmacien clinicien. Lors de cette analyse, il doit vérifier les contre-indications en fonction de la physiopathologie du patient, gérer les interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies et des rythmes ou vitesses d'administration et, le cas échéant, faire des propositions argumentées dans le cadre d'« interventions pharmaceutiques ». Ainsi, le pharmacien doit avoir une bonne connaissance des situations les plus à risque d'entraîner des événements indésirables médicamenteux pour cibler ses actions. Cette activité qui permet l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses s'accompagne d'un impact en matière de réduction de l'iatrogénie médicamenteuse. Dans l'étude réalisée par Chedru et Juste, il a été montré que les interventions pharmaceutiques réalisées au cours de l'analyse d'ordonnance

étaient jugées cliniquement significatives par deux médecins indépendants dans 72 % des cas (Chedru, 1997). De plus en plus, l'analyse pharmaceutique des ordonnances se fait dans le cadre d'une stratégie d'intervention plus globale incluant la participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins, l'établissement d'un historique médicamenteux et l'éducation thérapeutique.

Participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins

Le plus souvent, le pharmacien clinicien participant à la visite de service des médecins assure cette mission de façon quotidienne dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique complète comprenant l'analyse des prescriptions en regard du dossier médical facilement accessible (correction et optimisation des ordonnances, transmission d'information sur le médicament, proposition d'alternatives thérapeutiques, identification des interactions médi-

camenteuses, etc.). Dans ce mode d'organisation, le pharmacien clinicien joue un véritable rôle de « copilote » dans la mise en place et le suivi de la stratégie thérapeutique médicamenteuse car il peut aider le médecin (« le pilote ») au moment de la prise de décision thérapeutique. Leape *et al.* (1999) ont mis en évidence que la participation d'un pharmacien clinicien à la visite médicale dans une unité de soins intensifs permettait de réduire le taux d'EM de 66 % en le faisant passer de 10,4 à 3,5 EM pour 1 000 journées d'hospitalisation. Dans cette étude, le pharmacien était présent à mi-temps dans l'unité de soins. Selon une méthodologie semblable, Kucukarslan *et al.* (2003) ont montré des résultats similaires dans une unité de médecine. La participation du pharmacien clinicien à la visite médicale a permis de réduire le taux d'EM de 78 %. De même, Scarsi *et al.* (2002) ont montré l'impact de la participation du pharmacien clinicien à la visite médicale en médecine par rapport à une intervention du pharmacien uniquement le premier jour d'hospitalisation ou sur demande. Cette participation permettait de réduire de 51 % la fréquence des EM. Plusieurs études ont également montré que l'intégration d'un pharmacien clinicien au sein de l'équipe médicale permet de réduire la durée d'hospitalisation des malades (réduction de 1,3 jour en moyenne) (1997 ; 1991). Dans une étude épidémiologique analysant l'association entre les services de pharmacie clinique et la mortalité dans 1 029 hôpitaux américains sur des données de 1992, Bond *et al.* (1999a) ont montré que l'intégration du pharmacien à l'équipe de réanimation était associée à une réduction de la mortalité. L'analyse plus récente des données de 1998 confirme ce résultat et met en évidence l'association entre réduction de la mortalité et participation du pharmacien clinicien à la visite des médecins au moins 3 fois par semaine (Bond, 2007).

En France, plusieurs travaux ont également mis en évidence l'impact de la participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins. Guignon *et al.* (2001) ont montré que l'impact clinique des opinions pharmaceutiques au CHU de Grenoble était significatif (augmentation de l'efficacité du traitement, de la sécurité du patient, de la qualité de vie) dans 65 % des cas et très significatif (évitement d'un dysfonctionnement organique, d'une surveillance médicale intensive, d'une séquelle irréversible) dans 22 % des cas. Le travail réalisé par Chedru et Juste (1997), précédemment cité, a également mis en évidence l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. Toutefois, elles étaient formulées par le pharmacien soit au cours de l'analyse d'ordonnance journalière à la pharmacie, soit dans le service de soins au cours de la visite.

Établissement de l'historique médicamenteux

L'établissement de l'historique médicamenteux à l'admission du patient dans le service par un pharmacien est particulièrement important pour deux raisons. Premièrement, l'iatrogénie médicamenteuse est responsable de l'hospitalisation dans près d'un cas sur dix. L'analyse de l'historique médicamenteux intégrée dans la démarche diagnostique permet alors de rechercher activement une cause iatrogène d'hospitalisation. Deuxièmement, le

pharmacien est le professionnel de santé qui possède la meilleure connaissance des médicaments et peut suppléer le médecin et les infirmières dans cette activité. Nester et Hale (2002) ont montré que l'historique médicamenteux assuré par un pharmacien clinicien était plus complet et plus précis que lorsqu'il était réalisé par une infirmière. Bond *et al.* (1999a ; 2007) ont ainsi pu mettre en évidence que la réalisation d'un historique médicamenteux par un pharmacien à l'admission était associée à une réduction de la mortalité probablement en raison de la mise en évidence précoce des EM et donc leur prise en charge plus rapide. La revue de la littérature par Tam *et al.* (2005) montre l'importance des erreurs de prescription à l'admission des patients, appréciées par les différences entre le traitement prescrit à l'hôpital et le traitement reçu par le patient avant hospitalisation. En fonction des études, ils ont estimé le nombre de patients présentant une erreur de prescription à l'admission entre 10 et 67 %.

Conseil au patient et éducation thérapeutique

L'activité du pharmacien clinicien ne se limite pas aux interactions avec le personnel médical et soignant. Ainsi, les activités en lien direct avec le malade sont primordiales, dans le but de limiter l'iatrogénie en assurant une bonne observance et une bonne compréhension du traitement. Plusieurs travaux ont mis en évidence l'impact des conseils pharmaceutiques au patient et plus particulièrement de l'éducation thérapeutique.

Une étude réalisée en Irlande du Nord (Bolas, 2004) a montré l'efficacité d'un conseil pharmaceutique au patient en sortie d'hospitalisation associé à un courrier de sortie du pharmacien signé par l'interne en médecine adressé au médecin traitant et au pharmacien d'officine. En comparaison à un groupe contrôle, les patients ayant bénéficié de ce service avaient une meilleure connaissance de leur traitement 10 à 14 jours après la sortie. Schnipper *et al.* (Schnipper, 2006) ont analysé l'impact du conseil pharmaceutique à la sortie d'hospitalisation sur l'iatrogénie médicamenteuse. Ils ont ainsi montré que, à 30 jours de la sortie, cette intervention permettait une réduction des erreurs médicamenteuses de 11 à 1 % et une réduction des visites aux urgences et des réadmissions de 8 à 1 %. Un travail français réalisé par Léger *et al.* (2004) a mis en évidence qu'une séance d'éducation pharmaceutique à l'utilisation des anticoagulants de type antivitamine K (AVK) avant la sortie de l'hôpital permettait de réduire le risque de faire une hémorragie sous AVK d'un facteur 4 par rapport aux patients n'ayant pas été éduqués (17 % contre 33 %).

RÉDUCTION DES COÛTS

Dans le contexte actuel de maîtrise des coûts de santé, il est primordial d'évaluer l'impact économique de l'amélioration de la qualité des soins. La pharmacie clinique permet une réduction de l'iatrogénie médicamenteuse,

INTRODUCTION

mais à quel prix ? Le surcoût induit par la création de postes de pharmaciens cliniciens peut-il être « amorti » par des bénéfices en matière de recours aux soins, de réduction de durée d'hospitalisation ou de coût social ? Encore une fois, les Nord-Américains ont été les premiers à apporter des réponses à cette question. Il est probable que les modalités de financement et la forte judiciarisation du système nord-américain ont facilité la réalisation de ces études. En effet, les établissements de soins et les cliniciens, assumant les conséquences judiciaires et donc économiques colossales liées à la recrudescence des procès pour événement iatrogène, ont largement favorisé le développement de la pharmacie clinique sur des critères d'abord économiques. En France, le mode de financement et le nombre limité de procès liés à l'iatrogénie médicamenteuse ne contribuent pas au développement de la pharmacie clinique. Néanmoins, la prise de conscience générale actuelle de l'importance de l'iatrogénie médicamenteuse ainsi que les nouvelles modalités de financement des établissements de santé (Tarification à l'activité et mise en place des pôles d'activité) devraient favoriser un développement important de l'activité de pharmacie clinique. Dans ce cadre, la contractualisation de postes de pharmaciens cliniciens au sein des pôles médicaux est déjà une réalité dans certains établissements hospitaliers. Bond *et al.* ont réalisé trois études majeures (1999a; 1999b; 2000) concernant les services pharmaceutiques dans les hôpitaux américains et leur impact économique. Dans la première étude, ils ont démontré l'association statistiquement significative entre quatre activités de pharmacie clinique (recherche clinique, information sur le médicament, historique médicamenteux à l'admission et participation à l'équipe de réanimation) et une réduction de la mortalité. Le coût de chacun de ces services variait de 28,92 (recherche clinique) à 196,58 \$ (information sur le médicament) par décès évité en dollars de 1992. La seconde étude a montré une association entre les activités de pharmacie clinique (formation des personnels de santé, information sur le médicament, management des protocoles thérapeutiques et historique médicamenteux à l'admission) et la réduction des coûts de médicaments par séjour hospitalier. Chaque dollar investi dans le salaire d'un pharmacien était ainsi associé à une réduction des coûts de médicament de 23,80 (historique médicamenteux à l'admission) à 83,23 \$ (management des protocoles thérapeutiques). Enfin, la troisième étude a mis en évidence l'association entre six activités de pharmacie clinique (évaluation de l'utilisation des médicaments, information sur le médicament, gestion des effets indésirables médicamenteux, management des protocoles thérapeutiques, participation aux visites médicales et historique médicamenteux à l'admission) et la réduction des coûts d'hospitalisation. Chaque dollar investi dans le salaire d'un pharmacien était associé à une réduction des coûts d'hospitalisation de 31,92 (évaluation de l'utilisation des médicaments) à 2 988,57 \$ (gestion des effets indésirables médicamenteux). D'autres études ont plus particulièrement mis en évidence l'impact économique des interventions pharmaceutiques.

Ainsi, McMullin *et al.* (1999) ont estimé que les interventions pharmaceutiques permettaient une réduction de 41 % des coûts médicamenteux correspondant à une réduction de 30,35 \$ par intervention pharmaceutique. Une étude réalisée en Australie (Dooley, 2004) a estimé l'économie réalisée par intervention pharmaceutique à 188 \$ australiens (112 €). Dans un travail récemment réalisé en France (Kausch, 2005) il a été mis en évidence que les interventions d'un pharmacien clinicien intégré dans un service de chirurgie viscérale permettaient d'économiser 1,19 à 2,31 € par euro investi.

ACCEPTABILITÉ DES PROPOSITIONS FAITES PAR LES PHARMACIENS CLINIENS

L'acceptabilité des activités de pharmacie clinique par les médecins est un critère particulièrement important car il met en évidence d'une part la pertinence clinique des interventions pharmaceutiques, et d'autre part l'évolution de la relation médecin-pharmacien.

Une revue de la littérature de 1990 (Klopfer, 1990) montrait un taux moyen d'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins de 85,5 % et identifiait déjà plusieurs facteurs associés à un taux élevé d'acceptation tels que la durée, le type de communication, la sollicitation active ou non, le type de médecin et le type de pharmacien.

En Angleterre, Barber *et al.* (1997) ont mis en évidence un taux global d'acceptation des interventions pharmaceutiques de 96 % lorsque les pharmaciens participaient aux visites de service des médecins. Ils ont également identifié plusieurs facteurs associés à un taux d'acceptation élevé. Ainsi, le type de service, l'ancienneté du pharmacien et le temps passé par le pharmacien dans le service étaient associés à des taux d'acceptation élevés.

Dans le contexte français, il a été montré que l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs est meilleure dans le cas d'une présence pharmaceutique suivie et quotidienne que dans le cas d'une présence pharmaceutique hebdomadaire (Grain, 1999). De même, Bedouch *et al.* (2005) ont mis en évidence un taux d'acceptation de 81 % des interventions pharmaceutiques dans le cadre d'une présence pharmaceutique à temps plein. Cette étude mettait également en évidence l'importance des modalités de communication avec le médecin puisque le taux d'acceptation était plus élevé en cas de transmission verbale des interventions pharmaceutiques par rapport à la simple transmission informatique. Les mêmes auteurs (Tessier, 2006) ont montré la forte acceptabilité des interventions pharmaceutiques en cas de transmission au cours de la visite de service des médecins. Dans des unités de soins où les pharmaciens participaient à la visite des médecins, l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins était de 99 % lorsqu'elles étaient formulées par le pharmacien clinicien au cours de la visite contre 85 % en cas de transmission en dehors de la visite.

CONCLUSION

Les activités de pharmacie clinique ont fait la preuve de leur efficacité en matière de réduction de l'iatrogénie et de réduction des coûts de traitement. Il est important de standardiser ces activités pour la pratique courante afin de les valoriser auprès des autres praticiens mais également des responsables administratifs et des décideurs publics. Une des principales activités de pharmacie clinique concerne la formulation d'interventions pharmaceutiques. C'est pourquoi la SFPC a développé un outil de codification des interventions de pharmacie clinique : Act-IP (<http://sfpc.adiph.asso.fr/admin>) (Conort, 2004; Allenet, 2006; Bedouch, 2007). L'impact clinique du pharmacien clinicien a totalement convaincu les médecins américains puisque l'*Institute of Medicine* (1999; 2006) reconnaît

officiellement dans ses rapports de 1999 et 2006 que les pharmaciens sont une ressource essentielle dans la sécurisation de l'utilisation des médicaments, que la participation des pharmaciens au cours des visites de service des médecins accroît la sécurité des traitements et que la collaboration pharmacien-médecin-patient est primordiale. Bien que le développement de la pharmacie clinique permette la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse, cette étape n'est pas suffisante et ne sera totalement efficace qu'au prix d'un développement en parallèle d'autres mesures de sécurisation du circuit du médicament au niveau de la dispensation des médicaments (automatisation de la délivrance) et de la préparation des doses (délivrance nominative de conditionnements unitaires et préparation des doses et des injectables en particulier) (Schmitt, 1999; Anonyme, 2005).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLENET B., BEDOUCH P., ROSE F.X., ESCOPIER L., ROUBILLE R., CHARPIAT B., JUSTE M., CONORT O. — Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm. World Sci.*, 2006, 28 (4), 181-8. Epub 2006 Oct 26.
- ANONYME. — Éviter l'évitable : tirer parti des erreurs pour mieux soigner. *La Revue Prescrire*, 2005, 25 (267 suppl).
- APRETN A., HARAMBURU F., TABOULET F., BEGAUD B. — Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. *Presse Med.*, 2005, 34(4), 271-6.
- ASSURANCE-MALADIE. — *Lettre d'information aux médecins*, 2006a, 18, 1-2.
- ASSURANCE-MALADIE. — *Prévention des risques médicamenteux : l'Assurance Maladie s'engage pour prévenir la iatrogénie*. Caisse nationale de l'assurance-maladie, Paris, 2006b, 1-20.
- BARBER N.D., BATTY R., RIDOUT D.A. — Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1997, 54(4), 397-405.
- BATES D.W., CULLEN D.J., LAIRD N., PETERSEN L.A., SMALL S.D., SERVI D., LAFFEL G., SWEITZER B.J., SHEA B.F., HALLISEY R. et al. — Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*, 1995, 274(1), 29-34.
- BATES D.W., SPELL N., CULLEN D.J., BURDICK E., LAIRD N., PETERSEN L.A., SMALL S.D., SWEITZER B.J., LEAPE L.L. — The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*, 1997, 277(4), 307-11.
- BEDOUCH P., ALLENET B., LABARERE J., BRUDIEU E., CHEN C., CHEVROT D., TESSIER A., TRIVIN C., ROUSSEAU A., CALOP J. — Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Thérapie*, 2005, 60(5), 515-22.
- BEDOUCH P., CHARPIAT B., ROUBILLE R., JUSTE M., ROSE F., ESCOPIER L., CONORT O., ALLENET B. — Site Internet de la Société Française de Pharmacie Clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives. *J. Pharm. Clin.*, 2007, 26(1), 40-4.
- BERNHEIM C., SCHMITT E., DUFAY E. — Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse : à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM. *Oncologie*, 2005, 7, 104-119.
- BOLAS H., BROOKES K., SCOTT M., MCELNAY J. — Evaluation of a hospital-based community liaison pharmacy service in Northern Ireland. *Pharm. World Sci.*, 2004, 26(2), 114-20.
- BOND C.A., RAEHL C.L. — Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(4), 481-93.
- BOND C.A., RAEHL C.L., FRANKE T. — Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy*, 1999a, 19(5), 556-64.
- BOND C.A., RAEHL C.L., FRANKE T. — Clinical pharmacy services, pharmacist staffing, and drug costs in United States hospitals. *Pharmacotherapy*, 1999b, 19(12), 1354-62.
- BOND C.A., RAEHL C.L., FRANKE T. — Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(6), 609-21.
- BORDET R., GAUTIER S., LE LOUET H., DUPUIS B., CARON J. — Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 56(12), 935-41.
- BOYKO W.L., JR., YURKOWSKI P.J., IVEY M.F., ARMITSTEAD J.A., ROBERTS B.L. — Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1997, 54(14), 1591-5.
- CALOP J., BONTEMPS H., GRAIN F. *Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. — Assurance qualité et prévention de l'iatropathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses*. Collection Les Essentiels APHIF, Paris, 1999, 110.
- CHEDRU V., JUSTE M. — Évaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. *J. Pharm. Clin.*, 1997, 16(4), 254-8.
- CLASSEN D.C., PESTOTNIK S.L., EVANS R.S., LLOYD J.F., BURKE J.P. — Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*, 1997, 277(4), 301-6.

INTRODUCTION

- CONORT O., BEDOUCH P., JUSTE M., AUGEREAU L., CHARPIAT B., ROUBILLE R., ALLENET B. — Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J. Pharm. Clin.*, 2004, 23(3), 141-7.
- DOOLEY M.J., ALLEN K.M., DOECKE C.J., GALBRAITH K.J., TAYLOR G.R., BRIGHT J., CAREY D.L. — A prospective multi-centre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 57(4), 513-21.
- EVANS R.S., CLASSEN D.C., STEVENS L.E., PESTOTNIK S.L., GARDNER R.M., REED M. *et al.* — Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events. In: SAPHRON C., Editor. *Proceedings from the 17th Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care*. McGraw-Hill, New York, 1994, 161-165.
- GRAIN F., BRUDIEU E., GUIMIER C., CALOP J. — Analyse des erreurs de prescription et de l'activité de pharmacie clinique dans une unité de soins informatisée. *J. Pharm. Clin.*, 1999, 18(1), 56-57.
- GUIGNON A.M., GRAIN F., ALLENET B., BRUDIEU E., BARJHOUC C., BOSSON J.L., CALOP J. — Évaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J. Pharm. Clin.*, 2001, 20(2), 118-23.
- HAIG G.M., KISER L.A. — Effect of pharmacist participation on a medical team on costs, charges, and length of stay. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1991, 48(7), 1457-62.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *To Err is Human: Building a safer Health System*. National Academy Press (<http://nap.edu/openbook/0309068371/html/>), Washington, 1999.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. National Academy Press (<http://www.nap.edu/catalog/11623.html>), Washington, 2006.
- KAUSCH C., TAN SEAN P., BOELLE P., PAYE F., BEAUSSIER M., PARC R., PRUGNAUD J., TILLEUL P. — Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J. Pharm. Clin.*, 2005, 24(2), 90-97.
- KLOPPER J.D., EINARSON T.R. — Acceptance of pharmacists' suggestions by prescribers : a literature review. *Hosp. Pharm.*, 1990, 25(9), 830-2, 834-6.
- KUCUKARSLAN S.N., PETERS M., MLYNAREK M., NAFZIGER D.A. — Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163(17), 2014-8.
- LAZAROU J., POMERANZ B.H., COREY P.N. — Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279(15), 1200-5.
- LEAPE L.L., BATES D.W., CULLEN D.J., COOPER J., DEMONACO H.J., GALLIVAN T., HALLISEY R., IVES J., LAIRD N., LAFFEL G. *et al.* — Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*, 1995, 274(1), 35-43.
- LEAPE L.L., CULLEN D.J., CLAPP M.D., BURDICK E., DEMONACO H.J., ERICKSON J.I., BATES D.W. — Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*, 1999, 282(3), 267-70.
- LEGER S., ALLENET B., PICHOT O., FIGARI G., CALOP J., CARPENTIER P., BOSSON J.L. — Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. *J. Mal. Vasc.*, 2004, 29(3), 152-8.
- MCMULLIN S.T., HENNENFENT J.A., RITCHIE D.J., HUEY W.Y., LONERGAN T.P., SCHAIFF R.A., TONN M.E., BAILEY T.C. — A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159(19), 2306-9.
- MICHEL P., QUENON J., DJIHOUD A., TRICAUD-VIALLE S., DE SARASQUETA A., DOMEQ S. — *Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale (Enquête ENEIS)*. DRESS Études et Résultats, 2005, 398, 1-16.
- MORIMOTO T., GANDHI T.K., SEGER A.C., HSIEH T.C., BATES D.W. — Adverse drug events and medication errors : detection and classification methods. *Qual. Saf. Health Care*, 2004, 13(4), 306-14.
- NESTER T.M., HALE L.S. — Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2002, 59(22), 2221-5.
- SCARSI K.K., FOTIS M.A., NOSKIN G.A. — Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2002, 59(21), 2089-92.
- SCHMITT E. — *Le risque médicamenteux nosocomial*. Collection « Évaluation et statistique », Masson, Paris, 1999.
- SCHMITT E., ANTIER D., BERNHEIM C., DUFAY E., HUSSON M., TISSOT E. — *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. 2006, Société Française de Pharmacie Clinique (http://www.adiph.org/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf). p. 64.
- SCHNIFFER J.L., KIRWIN J.L., COTUGNO M.C., WAHLSTROM S.A., BROWN B.A., TARVIN E., KACHALIA A., HORNG M., ROY C.L., MCKEAN S.C., BATES D.W. — Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166 (5), 565-71.
- SENST B.L., ACHUSIM L.E., GENEST R.P., COSENTINO L.A., FORD C.C., LITTLE J.A., RAYBON S.J., BATES D.W. — Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2001, 58 (12), 1126-32.
- TAM V.C., KNOWLES S.R., CORNISH P.L., FINE N., MARCHESANO R., ETCHELLS E.E. — Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital : a systematic review. *CMAJ*, 2005, 173 (5), 510-5.
- TESSIER A., BEDOUCH P., ALLENET B., BRUDIEU E., BOURGET S., HUSTACHE C., SIMONETTI J., COUSIN L., FARINES M., CALOP J. — Activité de pharmacie clinique dans les unités de soins : Évaluation de l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs. *12^e Congrès de la Société française de pharmacie clinique*. Bordeaux, 2006.
- TRINH DUC A., TROMBERT PAVIOT B., QUENEAU P., CARPENTIER F., BANNWARTH B., BOUGET J. — Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux. Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf Services d'Accueil et d'Urgences. *Journal d'Economie Médicale*, 2006, 24 (1), 19-27.

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	20
<i>Soins pharmaceutiques</i>	20
<i>Problèmes liés aux médicaments</i>	20
<i>Prestation des soins pharmaceutiques :</i> <i>les étapes</i>	21
Étape 1 : établir une relation de confiance avec le patient	21
Étape 2 : obtenir l'information (recueillir les renseignements pertinents et en faire la synthèse)	21
Étape 3 : évaluer l'information (dresser la liste des problèmes liés aux médicaments (PLM) et les classer)	22
Étape 4 : élaborer le plan de soins pharmaceutiques	24
Étape 5 : mettre en application le plan de soins pharmaceutiques	25
Étape 6 : réévaluer le plan de soins pharmaceutiques	26
Discussion – conclusion	26
Références bibliographiques	26
Annexe 1	27
Annexe 2	29

3

Concept des «soins pharmaceutiques» (*Pharmaceutical Care*) : une approche systématique du suivi du patient

Claude Mailhot

*B. Pharm., DPH, Pharm. D.,
professeure titulaire et vice-doyenne
aux études de premier cycle;
faculté de pharmacie-
université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada*

Louise Mallet

*B. Sc. Pharm., Pharm.D., CGP,
professeur titulaire de clinique,
faculté de pharmacie,
université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada,
pharmacienne clinicienne en gériatrie,
centre universitaire de santé McGill,
Montréal, Québec, Canada*

INTRODUCTION

La terminologie « Soins pharmaceutiques » utilisée en Amérique du Nord est née d'un besoin de définir de façon plus uniforme la pratique de la pharmacie « axée sur le patient ». Selon Hepler et Strand (Hepler, 1990), on peut distinguer trois grandes phases dans l'évolution de la pharmacie au cours des 30 dernières années : la phase traditionnelle de préparation et de distribution de médicaments ; la phase transitionnelle de pharmacie clinique ; et enfin, la phase des soins pharmaceutiques. Selon ces auteurs, le concept des soins pharmaceutiques permet d'intégrer à la pratique pharmaceutique une notion qui n'était pas clairement énoncée auparavant, c'est-à-dire, *la responsabilité du pharmacien envers le patient*. À cette notion de *responsabilité* se greffe l'imputabilité du pharmacien envers les résultats pharmacothérapeutiques. Pour s'acquitter de ces tâches, le pharmacien doit apporter des modifications à l'organisation de sa pratique, aux fonctions qu'il exerce et aux principes auxquels il souscrit. Certains éléments permettent de distinguer la prestation des soins pharmaceutiques de la pratique transitionnelle :

- on attribue au patient un rôle plus important en le reconnaissant comme partie prenante dans la sélection et le suivi de sa pharmacothérapie- ainsi, une relation de confiance et de collaboration réelle s'installe entre le pharmacien et le patient ;
- le pharmacien effectue un suivi du patient afin de s'assurer que les résultats pharmacothérapeutiques désirés sont atteints ;
- le rôle du pharmacien complète celui des autres professionnels de la santé ; il adopte une approche interdisciplinaire ;
- les résultats de l'analyse du pharmacien sont clairement consignés au dossier patient (opinion pharmaceutique, note au dossier, etc.) ;
- le pharmacien s'intéresse au patient dans son intégralité, c'est-à-dire qu'il n'effectue pas uniquement l'évaluation de son dossier, ou l'analyse de la pharmacocinétique d'un médicament mais une évaluation globale des problèmes du patient et de l'ensemble de sa pharmacothérapie.

En 1990, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) établissait des niveaux de pratique des services de pharmacie clinique (McLean, 1990). En fait, les niveaux 3 et 4 définis par la SCPH correspondaient à ce que Hepler et Strand ont par la suite défini comme « soins pharmaceutiques » (Hepler, 1990). Ainsi, il semble logique de considérer les soins pharmaceutiques comme un continuum de la pharmacie clinique. Plus récemment, Hepler (2004) réaffirmait que la pharmacie clinique et les soins pharmaceutiques poursuivent les mêmes buts, en utilisant un vocabulaire différent. Selon lui, afin d'assurer la sécurité du patient et la qualité des soins, il est important que l'ensemble des organisations pharmaceutiques unissent leurs efforts pour élever les standards de pratique en pharmacie.

Afin de préparer les futurs pharmaciens aux défis du XXI^e siècle, la Faculté de pharmacie de l'Université de

Montréal a intégré à son programme de baccalauréat en pharmacie la compréhension et l'application du concept des soins pharmaceutiques. Dans le cadre de leurs stages cliniques, les étudiants prodiguent des soins pharmaceutiques à leurs patients, tant en milieu officinal qu'en milieu hospitalier, sous la supervision de pharmaciens cliniciens associés de la Faculté.

SOINS PHARMACEUTIQUES

La prestation des soins pharmaceutiques fait partie de l'énoncé de mission de la profession de pharmacie en Amérique du Nord. Les associations de facultés de pharmacie canadiennes et américaines ont inscrit la prestation des soins pharmaceutiques à titre de compétence visée par leurs programmes de formation. Au niveau international, la Fédération internationale pharmaceutique (FIP) inclut la formation aux soins pharmaceutiques dans sa déclaration de politique relative aux bonnes pratiques de formation en pharmacie.

En 1990, Hepler et Strand définissaient le concept des soins pharmaceutiques comme l'engagement du pharmacien à assumer envers son patient la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie (Hepler, 1990).

Cette définition des soins pharmaceutiques exige que le pharmacien s'astreigne à un processus systématique et exhaustif lui permettant d'accomplir trois fonctions essentielles :

1. identifier les problèmes liés aux médicaments (réels et potentiels) chez un patient ;
2. résoudre les problèmes réels liés aux médicaments ;
3. prévenir les problèmes potentiels.

Pourquoi les soins pharmaceutiques doivent-ils être au cœur de la nouvelle mission des pharmaciens ? Tout d'abord, parce que les médicaments ne sont pas utilisés de façon optimale, ce qui entraîne des coûts de santé considérables. Aux États-Unis, on estime à 76 milliards de dollars par an, le coût des problèmes liés aux médicaments (Johnson, 1995 ; Bootman, 1996). Au Canada, Coombs *et al.* évaluent que le problème de non-fidélité au traitement coûte entre 7 et 9 milliards de dollars par année (Coombs, 1995). Des problèmes d'observance au traitement médicamenteux sont également fréquemment rapportés auprès de diverses populations de patients européens (Vrijens, 2006 ; Moatti, 2000 ; Sobel, 1997 ; Fabrod, 1996, Oddes, 1996 ; Mallion, 1995 ; Alvin, 1995). Le pharmacien, par ses connaissances et compétences en ce qui concerne le médicament, par sa position stratégique entre le patient et son médicament et par la fréquence des rencontres avec son patient, est le professionnel le mieux placé pour lutter contre ces problèmes.

PROBLÈMES LIÉS AUX MÉDICAMENTS

Strand et collaborateurs définissent un problème lié aux médicaments comme étant « une réaction indésirable ou un effet chez le patient qui sont liés certainement ou vraisemblablement à une pharmacothérapie, et qui compromettent effectivement ou potentiellement un résultat thé-

3. Concept des «soins pharmaceutiques» : une approche systématique du suivi du patient

rapeutique recherché chez le patient. » (Strand, 1990). Ici, le mot « problème » doit donc être pris au sens large et il inclut tous les signes, symptômes, affections ou maladies susceptibles de survenir chez un patient. Un problème lié aux médicaments peut presque toujours être classé dans l'une des huit catégories indiquées au tableau 3.1.

Tableau 3.1. Principaux types de problèmes liés aux médicaments (PLM).

Le patient présente (ou risque de présenter) un problème car :

- PLM1** : il a besoin d'une pharmacothérapie, mais ne la reçoit pas;
- PLM2** : il prend ou reçoit un médicament autre que celui qu'il lui faut;
- PLM3** : il prend ou reçoit le médicament correct, mais à une dose trop faible;
- PLM4** : il prend ou reçoit le médicament correct, mais à une dose trop élevée;
- PLM5** : il présente une réaction médicamenteuse indésirable;
- PLM6** : il subit une interaction entre un médicament et un autre médicament, une réaction adverse avec une pathologie, un aliment ou un test biologique;
- PLM7** : il ne prend pas ou ne reçoit pas le médicament prescrit;
- PLM8** : il prend ou reçoit un médicament sans indication médicale validée.

PRESTATION DES SOINS PHARMACEUTIQUES : LES ÉTAPES

La prestation des soins pharmaceutiques est un processus cognitif complet et systématique que l'on peut diviser en un certain nombre d'étapes à franchir.

La Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal a adopté un modèle constitué de six étapes. Ce modèle, développé par Diane Lamarre et Jude Goulet est inspiré des travaux de Hepler et Strand (Mallet, 2005). Nous présenterons ici des extraits du manuel utilisé pour les cours d'enseignement clinique de la faculté (Mallet, 2005) ainsi qu'un résumé de chacune de ces étapes en expliquant sa raison d'être, la façon de l'accomplir et les résultats attendus.

Afin d'illustrer la démarche, une analyse de cas sera discutée à la suite de la description de chaque étape :

Madame Anna Proxène se présente à l'officine avec l'ordonnance suivante :

- poursuivre méthotrexate, une injection IM effectuée par un(e) aide médicale à domicile, chaque semaine, à la dose de 15 mg par semaine (au lieu de 7,5 mg jusque-là);
- prendre *Solupred* 5, un comprimé le matin pendant 10 jours, puis 1/2 comprimé pendant 10 jours et cesser;
- poursuivre *Tilcotil*, un tous les soirs au repas et *Profénid*, supp., un à deux par jour.

Étape 1 : établir une relation de confiance avec le patient

L'établissement de la relation de confiance avec le patient est souvent une étape déterminante dans l'atteinte de résultats thérapeutiques recherchés pour le patient. Cette

relation de confiance doit être entretenue tout au long des rencontres entre le pharmacien et le patient.

Les divers éléments faisant partie de cette étape sont décrits au tableau 3.2 (Mallet, 2005).

Tableau 3.2. Sous-éléments de l'étape 1 : établir une relation de confiance avec le patient.

- A. Aborder le patient avec courtoisie et respect.
- B. Lors d'une première rencontre, expliquer au patient les objectifs de l'entrevue et les avantages pour le patient.
- C. Reconnaître le patient lors d'une deuxième rencontre.
- D. Accorder une attention exclusive au patient. Dans les cas où il est dérangé, s'excuser auprès du patient.
- E. Faire preuve d'efficacité dans ses échanges avec le patient.
- F. Reconnaître les aspects où il doit vérifier ses connaissances avant de répondre au patient et rechercher avec efficacité les solutions requises.
- G. Respecter le patient en l'acceptant avec ses caractéristiques sociales, ethniques, religieuses, intellectuelles, physiques et psychiques.
- H. Respecter les engagements pris envers le patient.

Cette étape amène le patient à reconnaître le pharmacien comme un partenaire essentiel dans la gestion de sa santé, ce qui entraînera une bonne collaboration lorsque le pharmacien aura à le questionner pour obtenir des renseignements précis sur sa santé. Le patient aura aussi tendance à demander conseil à son pharmacien et il prendra en considération les suggestions du pharmacien concernant sa pharmacothérapie.

Étape 2 : obtenir l'information (recueillir les renseignements pertinents et en faire la synthèse)

La principale fonction du pharmacien qui dispense des soins pharmaceutiques est d'identifier les problèmes liés aux médicaments, de résoudre les problèmes existants et de prévenir ceux susceptibles de survenir. Afin de vérifier cette fonction avec succès, le pharmacien devra disposer de toutes les données essentielles à l'analyse de la pharmacothérapie. Pour chaque cas, le pharmacien devra identifier les données pertinentes dont il aura besoin. L'ensemble des renseignements pouvant être requis pour identifier et résoudre les problèmes est présenté au tableau 3.3 (Mallet, 2005).

Le recueil d'informations peut s'effectuer en plusieurs étapes. L'utilisation d'un dossier patient où sont colligées toutes ces données s'avère **essentielle** au fonctionnement du processus. Il est entendu que tous les éléments ne sont pas indispensables pour chaque patient. Il faut s'adapter aux besoins spécifiques liés à un patient donné et à l'ordonnance qu'il nous remet.

Le recueil d'informations concernant la médication antérieure devrait inclure en plus de la posologie et de la durée de traitement de chacun des médicaments, des données sur leur efficacité et sur la toxicité qu'ils ont engendrée. Ces informations nous permettent de faire des recomman-

INTRODUCTION

S'il s'agit de la première visite de cette patiente à l'officine, il sera essentiel de recueillir toutes les informations pertinentes à l'analyse de la pharmacothérapie. Certains pharmaciens ont développé de courts formulaires à compléter par les patients lors de la première visite. Par ailleurs, l'Ordre des pharmaciens du Québec a élaboré un outil servant à la collecte de l'histoire médicamenteuse (Annexe, p. 28).

Renseignements essentiels requis chez cette patiente

Âge : 60 ans.

Poids : 54 kg.

Allergie/intolérance : aucune.

Tabagisme : oui.

Consommation d'alcool : occasionnelle.

L'âge et le poids sont nécessaires à l'ajustement de la posologie. L'information sur la présence d'allergie ou d'intolérance permettra d'éviter un choix de traitement incorrect. Le tabagisme, tout comme la consommation régulière d'alcool, augmente le risque d'ulcère gastrique chez le patient traité avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Conditions pathologiques (actuelles et antérieures)

La patiente a, depuis 5 ans, une arthrite rhumatoïde avec une exacerbation récente des symptômes, avec synovite évolutive aux articulations métacarpo-phalangées (droites et gauches), de même qu'aux articulations des poignets.

Elle présente aussi un œdème accompagné de douleur au niveau des genoux de même qu'une douleur aux hanches.

Pas de diagnostic d'ostéoporose.

Pas d'histoire antérieure de maladie ulcéreuse.

Aucun autre problème connu.

La condition présentée par la patiente, sa durée, sa gravité ainsi que la symptomatologie présente permettront de mieux évaluer le choix thérapeutique. On note une augmentation du risque d'ostéoporose lors d'une prise prolongée de corticostéroïdes. Une histoire antérieure de maladie ulcéreuse augmente le risque d'ulcère gastrique chez le patient traité avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Il est important de s'assurer que la patiente ne présente aucune des pathologies identifiées comme contre-indication absolue à l'utilisation du méthotrexate : insuffisance rénale sévère, maladie hépatique, anémie sévère, leucopénie, maladie infectieuse évolutive, alcoolisme (Furst, 1997).

Médication antérieure

Naproxène, 500 mg 2 fois/j × 3 ans [contrôle des symptômes insuffisant (cessé, il y a 6 mois)].

Hydroxychloroquine × 10 semaines (peu d'amélioration) (cessée, il y a 6 mois).

Méthotrexate 7,5 mg IM (1 fois par semaine depuis 6 mois) (bonne réponse thérapeutique jusqu'à ce jour mais incomplète).

Ténoxican, 20 mg per os par jour depuis 6 mois.

Kétoprofène, 100 mg supp. 1 à 2 fois/j depuis 6 mois.

Tableau 3.3. Renseignements requis.

Patients	Condition(s) justifiant une médication
Âge, sexe, poids Allergie, intolérance Attitude du patient face à sa maladie Tabagisme Habitudes alimentaires Consommation d'alcool État obstétrical Handicaps Fonction rénale Fonction hépatique Résultats d'analyses de laboratoire (ex. : glycémie, RNI ou INR, etc.) Situation économique Attentes du patient	Problèmes médicaux actuels (gravité, durée)
Pharmacothérapie du patient	Membres de l'équipe de soins
Médication actuelle Fréquence des renouvellements Médication antérieure Efficacité/toxicité des médicaments Voie et technique d'administration des médicaments	Pharmacien antérieur Médecin traitant Médecin spécialiste Aidant naturel (entourage familial)

ditions de traitement, adaptées à l'expérience pharmacothérapeutique du patient.

Étape 3 : évaluer l'information (dresser la liste des problèmes liés aux médicaments (PLM) et les classer)

À l'étape 3 du processus des soins pharmaceutiques, le pharmacien utilise son jugement professionnel pour identifier les besoins du patient, évaluer sa pharmacothérapie et dresser la liste des problèmes réels et potentiels liés au médicament. L'engagement à résoudre ces problèmes constitue la responsabilité du pharmacien à l'égard du patient.

À cette étape, l'utilisation d'une approche systématique permet au pharmacien d'analyser la situation de façon complète et efficace. Nous avons présenté au tableau 3.1 les principales catégories de PLM. Nous ajouterons ici les questions que le pharmacien doit se poser pour identifier ces problèmes (Mallet, 2005).

► Identification des problèmes

• PLM1 : la patiente a besoin d'une pharmacothérapie, mais ne la reçoit pas

Existe-t-il des problèmes médicaux qui ne sont pas traités et qui requièrent un traitement médicamenteux ?

Un traitement non pharmacologique serait-il un complément nécessaire à la thérapie médicamenteuse ?

3. Concept des «soins pharmaceutiques» : une approche systématique du suivi du patient

- **PLM2: la patiente prend ou reçoit un médicament autre que celui qu'il lui faut**

Le choix du médicament est-il judicieux ?

Ce médicament a-t-il été démontré efficace et sécuritaire ? Existe-t-il une meilleure alternative ou une alternative moins coûteuse ?

Les caractéristiques de la patiente (ex. : âge, insuffisance rénale, etc.) justifient-elles l'utilisation d'un autre médicament ?

La voie d'administration et la forme galénique sont-elles appropriées ?

Considérant l'efficacité, la sécurité, la préférence du patient, la condition du patient et le coût du médicament, un traitement non pharmacologique serait-il une meilleure alternative ?

- **PLM3: la patiente prend ou reçoit le médicament correct, mais à une dose trop faible**

Considérant le poids, la taille et l'âge de la patiente, ainsi que sa condition, la dose est-elle appropriée ?

- **PLM4: la patiente prend ou reçoit le médicament correct, mais à une dose trop élevée**

Considérant le poids, la taille et l'âge de la patiente, ainsi que sa condition, la dose est-elle appropriée ?

- **PLM5: la patiente présente une réaction médicamenteuse indésirable**

Les symptômes ou problèmes médicaux de la patiente sont-ils induits par sa médication ?

La patiente présente-t-elle une allergie ou une intolérance ?

S'agit-il d'une réaction indésirable étant peu connue ? Si oui, s'assurer de la notifier auprès d'un centre de pharmacovigilance.

- **PLM6: la patiente subit une interaction entre un médicament et un autre médicament, une réaction adverse avec une pathologie, un aliment ou un test biologique**

L'analyse de la pharmacothérapie nous permet-elle d'identifier une interaction cliniquement significative ?

- **PLM7: la patiente ne prend pas ou ne reçoit pas le médicament tel que prescrit**

La patiente est-elle observante vis-à-vis de sa thérapie ? Sinon, quelles en sont les causes ?

Le mode d'administration et le plan de prise sont-ils appropriés ?

La patiente prend-elle les médicaments prescrits à la demande de façon adéquate ?

- **PLM8: la patiente prend ou reçoit un médicament sans indication médicale valable**

La patiente reçoit-elle des médicaments pour lesquels aucune indication valable n'est identifiée ?

Existe-t-il une duplication thérapeutique dans son profil médicamenteux ?

Le pharmacien doit ensuite classer les problèmes liés au médicament en fonction de l'importance du risque associé à chacun des problèmes. Il assignera un ordre de priorité aux problèmes à résoudre (ou à prévenir) en tenant compte de leur gravité mais aussi en tenant compte des besoins exprimés par le patient.

L'évaluation de l'information globale obtenue nous permet de dresser une liste de problèmes liés aux médicaments.

Analyse des problèmes

- **PLM1 : la patiente a besoin d'une pharmacothérapie, mais ne la reçoit pas**

La patiente présente plusieurs facteurs de risque d'ulcère induits par les AINS : âge ≥ 60 ans, sexe féminin, tabagisme, administration concomitante de corticostéroïdes. La présence de ces facteurs de risque nous suggère l'instauration d'un traitement préventif de l'ulcère avec le misoprostol à raison de 100 à 200 mg per os 4 fois/jour ou d'oméprazole à raison de 20 mg/jour (Agrawal, 1998; Wolfe 1999). Une alternative possible à l'ajout du misoprostol serait le remplacement des 2 AINS par un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (célecoxib) (Gupta, 2005). Afin de réduire les effets indésirables du méthotrexate, l'ajout d'acide folique à raison de 5 mg per os une fois par semaine est recommandé (Whittle, 2004).

- **PLM2 : la patiente prend ou reçoit un médicament autre que celui qu'il lui faut**

La voie d'administration IM du méthotrexate est-elle vraiment justifiée ?

La voie orale pourrait-elle être utilisée ? (5 mg per os toutes les 12 h en 3 doses toutes les semaines).

- **PLM3 et PLM4 : la patiente prend ou reçoit le médicament correct, mais à une dose trop faible ou à une dose trop élevée**

Considérant le poids, la taille, l'âge de la patiente et en supposant que sa fonction rénale soit normale, les posologies prescrites sont adéquates (Schuna, 2005).

- **PLM5 : la patiente présente une réaction médicamenteuse indésirable**

Pour le moment, la patiente ne présente pas de réaction indésirable mais il s'avérera très important d'instaurer un plan de suivi strict de la thérapie étant donné le profil d'effets indésirables du méthotrexate (étape 6).

- **PLM6 : la patiente subit une interaction entre un médicament et un autre médicament, une pathologie, un aliment ou un test biologique**
L'addition d'un AINS à une thérapie avec le méthotrexate peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate. L'administration concomitante d'AINS avec le méthotrexate n'est pas contre-indiquée; il faudra cependant surveiller l'apparition d'effets indésirables avec le méthotrexate et possiblement réduire les doses au besoin (Frenia, 1992).

- **PLM7 : la patiente ne prend pas ou ne reçoit pas le médicament tel qu'il est prescrit**

L'observance de la thérapie chez cette patiente semble correcte. Afin de prévenir tout problème d'inobservance, on devra s'assurer de transmettre des conseils à la patiente pour chacun de ses médicaments (étape 5).

- **PLM8 : la patiente prend ou reçoit un médicament sans indication médicale valable**

La patiente reçoit deux AINS différents : le ténoxycam et le kétoprofène. Bien que les médicaments soient utilisés selon des voies d'administration différentes (orale et rectale), il s'agit d'une duplication de traitement, non conforme aux RMO. Il ne semble pas que deux AINS soient supérieurs à un seul utilisé à dose adéquate. De plus, l'utilisation de deux AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables (Gittoes, 1994).

Étape 4 : élaborer le plan de soins pharmaceutiques

Pour chacun des problèmes identifiés, le pharmacien devra d'abord définir le résultat pharmacothérapeutique recherché. Il est important pour le pharmacien de déterminer ces résultats en considérant les attentes du patient tout en tenant compte de l'évaluation faite par les différents intervenants de l'équipe de soins. Ceci permettra d'établir des objectifs précis pour le patient et d'évaluer le succès de l'intervention. Un objectif se doit d'être réaliste, pertinent et défini de façon précise pour être facilement mesurable et observable dans le temps. Lorsqu'un traitement pharmacologique est utilisé, l'atteinte des objectifs cliniques suivants peut être envisagée : guérir une maladie ; arrêter ou freiner la progression d'une maladie ; diminuer ou éliminer les symptômes du patient ; prévenir une maladie ou des symptômes ; rééquilibrer un paramètre métabolique ; ou favoriser l'observance au traitement.

Par exemple, pour un patient hypertendu dont la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée à cause d'un problème d'observance au traitement, l'objectif sera de s'assurer que le patient prend sa médication régulièrement, qu'il ne subisse pas de réaction indésirable et que sa tension artérielle soit stabilisée. Chez un patient souffrant de constipation, on pourrait viser l'augmentation de la fréquence des selles et une facilitation de la défécation, selon les attentes du patient.

Une fois que les résultats cliniques et pharmacothérapeutiques recherchés sont définis, le pharmacien doit dresser la liste de toutes les options pharmacothérapeutiques possibles pour ce patient. Souvent, à cette étape, les cliniciens restreignent leur réflexion aux thérapies qu'ils connaissent bien, ce qui n'inclut pas nécessairement la meilleure solution pour le patient. Les options pharmacothérapeutiques possibles doivent être identifiées en fonction des caractéristiques du patient. Ces options devraient idéalement être discutées avec le patient. De plus, le patient devrait être informé des avantages et des risques des options envisagées et de celle qui est préférable pour lui. Afin d'identifier toutes les options à sa disposition, le pharmacien doit pouvoir consulter diverses sources d'information sur les médicaments (incluant : manuels, bases de données, périodiques). La solution choisie doit s'appuyer sur des données probantes de la littérature médicale. Elle représente le résultat d'une réflexion amorcée lors de l'analyse de l'information et de l'identification des résultats recherchés. Des exemples d'options pharmacothérapeutiques sont présentés au tableau 3.4 (Mallet, 2005).

À partir de l'ensemble des options possibles, le pharmacien déterminera la meilleure solution pharmacothérapeutique pour le patient et individualisera le schéma posologique. La

solution retenue peut ne pas être la solution jugée idéale par le pharmacien ou l'équipe médicale mais devrait représenter le meilleur compromis entre l'atteinte des objectifs pharmacothérapeutiques et l'observance au traitement. Cette solution doit être individualisée et sera teintée du respect des valeurs, des croyances et des choix du patient. Les mesures non pharmacologiques doivent également être envisagées. Par la suite, un plan de surveillance de l'efficacité et de l'innocuité doit être mis en place. L'efficacité du médicament peut être évaluée en déterminant des paramètres de surveillance, soit les signes vitaux, les valeurs de laboratoires, ou les dosages sériques des médicaments. Lorsque l'objectif est de normaliser la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la température corporelle, la glycémie ou le bilan lipidique, il reste à déterminer à quel moment l'atteinte des valeurs visées doit être vérifiée.

Le pharmacien peut donc vérifier l'atteinte des paramètres d'efficacité en collaboration avec le patient, les membres de sa famille, le médecin traitant mais aussi les autres membres de l'équipe. Par exemple, l'infirmière peut compléter une échelle d'évaluation de la douleur, le kinésithérapeute peut évaluer la rigidité et l'équilibre d'un patient parkinsonien et l'ergothérapeute peut indiquer s'il y a de la douleur pendant les activités de la vie quotidienne.

La fréquence de l'évaluation des paramètres d'efficacité est effectuée selon la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du médicament. Dans certaines situations, même si l'on a atteint l'état d'équilibre du médicament, l'effet thérapeutique n'est pas encore atteint. Très souvent, l'ajustement du traitement s'effectue trop rapidement. Par exemple, l'état d'équilibre avec la metformine est obtenu en 24 à 48 heures mais l'amélioration de la glycémie peut être notée jusqu'à 2 à 4 semaines suivant le début du traitement. En ce qui concerne les paramètres de surveillance de l'innocuité, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments peuvent souvent nous aider à déterminer le moment de leur suivi. Des indicateurs de la qualité de l'acte portant sur la mesure de valeurs de laboratoire sont disponibles dans les « guidelines » de pratique ou des guides de monitoring : par exemple, mesurer les électrolytes une semaine suivant l'ajout ou l'ajustement d'un diurétique ; mesurer les électrolytes et la créatinine sérique une semaine suivant l'ajout ou l'ajustement d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Une consultation avec le patient permettra de prendre une décision adaptée aux attentes de ce dernier et dont l'impact aura de meilleures chances d'être positif.

Tableau 3.4. Exemples d'options pharmacothérapeutiques.

- Modification d'une thérapie médicamenteuse
- Détermination d'un plan de prise
- Recommandations alimentaires
- Recommandation de mesures non pharmacologiques
- Modification de la dose ou de la forme galénique
- Ajout d'une thérapie médicamenteuse

Les résultats cliniques recherchés chez Mme Anna Proxène consistent à contrôler les signes et symptômes d'inflammation des articulations touchées afin qu'elle puisse reprendre ses activités normales et tout en s'assurant que les effets indésirables de la thérapie sont acceptables pour la patiente.

L'ordre de la priorité assigné pour les PLM actuels serait le suivant :

- suggérer l'ajout de misoprostol ou de l'oméprazole ;
- suggérer l'ajout d'acide folique ;
- alternative possible : suggérer le remplacement des 2 AINS par un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 ;
- évaluer la possibilité d'utiliser le méthotrexate par voie orale ;
- recommander un seul AINS (plutôt que deux entités différentes).

Étape 5 : mettre en application le plan de soins pharmaceutiques

À cette étape, le pharmacien communique au patient et aux autres professionnels de la santé ses recommandations visant à résoudre (ou prévenir) chaque problème lié aux médicaments. Il doit obtenir, de la part du patient et du médecin, un consentement et un engagement quant à son plan d'action. Pour que son plan soit accepté, le pharmacien doit savoir le présenter avec tact, et en se basant sur des données précises du patient et de la littérature scientifique. Dans tous les cas, il saura faire valoir que ses recommandations visent le mieux-être du patient.

Tableau 3.5. Conseils au patient.

- Nom du médicament
- Indication du médicament, mode d'action
- Mode d'administration
- Posologie, durée de traitement
- Horaire d'administration (plan de prise)
- Mode de conservation
- Effets indésirables mineurs et façon de les maîtriser; effets indésirables nécessitant une consultation médicale
- Contre-indications médicamenteuses et alimentaires
- Signes d'allergie
- Mesure à prendre lors de l'oubli d'une dose

Dans le but de prévenir les problèmes potentiels pouvant survenir lors de la prise d'une nouvelle médication, le pharmacien transmet au patient les informations pertinentes parmi la liste présentée au tableau 3.5. Pour le patient qui doit prendre plus de 4 prises de médicament par jour, la préparation d'un horaire d'administration (plan de prise) pourra l'aider à mieux gérer sa médication et à être plus observant.

Dans le cas de Mme Anna Proxène, le pharmacien devrait d'abord communiquer avec le médecin afin de discuter avec lui de l'ajout possible de l'oméprazole dans le but de réduire le risque d'apparition d'ulcération gastrique. L'ajout d'acide folique permettrait de réduire le risque d'apparition d'effets secondaires hépatiques, de réduire l'intolérance gastro-intestinale et de réduire la stomatite. Le pharmacien pourrait en même temps s'informer des raisons qui motivent l'utilisation du méthotrexate par voie IM tout en informant le prescripteur de la différence de coût des deux formes pharmaceutiques. Enfin, la suggestion d'utiliser un seul AINS pourrait aussi être discutée. Avant de communiquer avec le médecin, le pharmacien aura soin de rassembler toutes les données concernant la patiente et les données précises de la littérature scientifique qui sous-tendent ses décisions. La disponibilité à la pharmacie de volumes de référence reconnus sur la pharmacothérapie, l'accessibilité à des bases de données informatisées ou à un centre d'information pharmacothérapeutique s'avèrent essentielles à l'élaboration et à la mise en application du plan de soins.

Afin de s'assurer d'une bonne compréhension et d'une utilisation appropriée des médicaments, le pharmacien transmettra des conseils complets sur la pharmacothérapie à Mme Anna Proxène.

Exemple : prednisonne (Hopfer Deglin, 2003)

Nom du médicament : Solupred.

Indication : ce médicament appartient à la famille des corticostéroïdes. Ces médicaments diminuent les symptômes de l'arthrite : rougeur, chaleur, enflure, douleur aux articulations.

Mode d'administration et posologie : utilisez ce médicament strictement comme il vous a été prescrit (prenez un comprimé le matin pendant 10 jours, puis 1/2 comprimé pendant 10 jours et cessez le traitement). Prenez ce médicament avec le petit-déjeuner, ceci diminuera son effet irritant sur l'estomac.

Effets indésirables mineurs : puisque vous prendrez ce médicament pour une courte période, vous ne devriez pas présenter d'effets indésirables importants.

Les recommandations et les interventions doivent être notées au dossier du patient. Les considérations légales et administratives selon les différents pays doivent être prises en compte afin d'obtenir l'autorisation de déposer les notes au dossier du patient.

Cette documentation au dossier permet au pharmacien de s'assurer que son message est accessible à tous les membres de l'équipe et devient par ce fait un moyen d'enseignement sur l'utilisation optimale des médicaments. Cette note au dossier facilite le suivi des paramètres de surveillance de l'efficacité et de l'innocuité du traitement pharmacologique et assure une continuité des soins.

La note au dossier peut prendre la forme d'une note « SOAP ».

- S pour subjectif : Informations recueillies auprès du patient ou de son entourage;
- O pour objectif : Informations obtenues objectivement : évaluation d'un intervenant, données paracliniques, liste des médicaments;
- A pour analyse : Évaluation des données du problème, justification des recommandations;
- P pour plan : Suggestions thérapeutiques, plan de surveillance de l'efficacité et de l'innocuité et la fréquence du suivi, enseignement au patient.

Exemple d'une note au dossier destinée au médecin de Madame Proxène :

Opinion pharmaceutique

2006-09-21 : Pharmacie

1. Traitement préventif de l'ulcère

S/O : La patiente est sous ténoxycam, 20 mg per os par jour depuis 6 mois. et kétoprofène, 100 mg supp. 1 à 2 fois/j depuis 6 mois pour son arthrite.

A : Elle présente plusieurs facteurs de risque d'ulcère induits par les AINS : âge > 60 ans, sexe féminin, tabagisme, administration concomitante de corticostéroïdes. La présence de ces facteurs de risque nous suggère l'instauration d'un traitement préventif de l'ulcère avec le misoprostol à raison de 100 à 200 mg per os 4 fois/jour ou l'oméprazole à raison de 20 mg/jour. Une autre suggestion serait l'utilisation d'un seul AINS.

P : Suggérons d'ajouter de l'oméprazole 20 mg une fois par jour. Il serait judicieux d'utiliser un seul AINS chez cette patiente. Suggérons de réévaluer.

2. Ajout de l'acide folique

S/O : La patiente est sous méthotrexate 7,5 mg IM (1 fois par semaine depuis 6 mois)

A : Afin de réduire les effets indésirables du méthotrexate, l'ajout d'acide folique est recommandé.

P : Suggérons d'ajouter l'acide folique 5 mg per os une fois par semaine.

Claude Mailhot, pharmacienne

Numéro de permis

Étape 6 : réévaluer le plan de soins pharmaceutiques

Une fois le plan de soins mis en œuvre, il faut effectuer un suivi du patient afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité du traitement. La fréquence à laquelle sera effectué le suivi dépendra du traitement utilisé et du patient qui le reçoit. Chaque renouvellement d'ordonnance constitue une occasion de suivi. De plus, il faudra s'informer des changements chez le patient pouvant entraîner une modification du plan de soins pharmaceutiques.

Le pharmacien se doit de transmettre l'information qu'il détient lorsque les soins du patient sont transférés soit à un collègue pharmacien soit à d'autres intervenants impliqués. Les études ont démontré certains problèmes liés à la pharmacothérapie suivant un séjour hospitalier entraînant une aggravation de l'état du patient, une visite à la salle d'urgence ou une réadmission en milieu hospitalier. La communication des données concernant la pharmacothérapie et le suivi du patient lors du congé à l'issue d'une hospitalisation assurera une continuité dans les soins du patient.

Certaines interventions peuvent avoir été mises en place pour améliorer la continuité des soins. Un programme d'auto administration des médicaments pendant le séjour hospitalier permettra au patient d'améliorer ses connaissances sur ses médicaments et favorisera une meilleure observance au moment du retour à domicile.

L'ordonnance médicale de départ devrait inclure la liste des médicaments prescrits au départ **et** la liste des médicaments à l'admission avec les modifications qui ont été apportées. Ce formulaire d'ordonnance médicale de départ permet un accès à une information complète lorsque le patient se présente chez son pharmacien de ville. Si un tel formulaire d'ordonnance de départ n'est pas disponible, il faudrait promouvoir la rédaction d'une ordonnance de départ complète et vérifier l'exactitude de l'information écrite sur cette ordonnance avant le départ du patient.

La rédaction d'un plan de soins pharmaceutiques au congé du patient permet de communiquer l'information pertinente liée au changement dans la pharmacothérapie et le plan de suivi à effectuer suite au congé du patient. Ce plan de soins pharmaceutiques au congé de l'hôpital est remis au patient, et aux différents intervenants de la santé responsables du suivi lorsque le patient retourne à domi-

cile. Le pharmacien pourra ainsi assurer la continuité des soins (Grand, 1998 ; Mallet, 1998). Un modèle de plan de soins pharmaceutiques au congé du patient, développé par Mallet et Bergeron, est présenté annexe 2.

Un suivi téléphonique auprès du patient quelques jours suivant le congé peut être effectué par le pharmacien d'hôpital ou par le pharmacien de ville pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement. Cette démarche permet la détection de problèmes d'observance ou d'effets indésirables.

Une visite à domicile pourrait être réalisée par le pharmacien de ville. Cette visite permet de détecter rapidement les problèmes liés à la pharmacothérapie et de mieux comprendre la réalité du patient dans son milieu de vie.

Il faudra s'assurer que les évaluations suivantes seront effectuées toutes les 6 semaines : formule sanguine complète (NFS), créatininémie, γ -GT et que les résultats soient satisfaisants (American College of Rheumatology, 2002). Une évaluation de l'amélioration de la symptomatologie devrait aussi être effectuée dans le mois qui suit la modification du traitement.

DISCUSSION – CONCLUSION

L'approche des soins pharmaceutiques transformera le rôle du pharmacien dans les soins de santé. Au cœur de ce concept réside la nécessité pour le pharmacien d'accepter sa part de responsabilité en ce qui concerne les résultats obtenus avec les médicaments, les conseils et les services pharmaceutiques fournis au patient.

Les pharmaciens devront revoir leurs façons de faire, l'organisation et la gestion de leur officine, ainsi que leurs objectifs professionnels dans le but d'offrir des services qui tiennent davantage compte des besoins et des préférences des patients. Les facultés de pharmacie devront revoir leurs programmes d'enseignement afin de mieux préparer la relève à la prestation des soins pharmaceutiques et ainsi contribuer à l'évolution de l'exercice professionnel.

Par la mise en place des soins pharmaceutiques, non seulement les patients seront-ils gagnants d'un point de vue thérapeutique et économique mais aussi les pharmaciens eux-mêmes, par une satisfaction professionnelle accrue.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AGRAWAL N.M., AZIZ K. — Prevention of gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Rheumatol., Suppl.* 1998, 51, 17-20.
- ALVIN P., REG C., FRAPPIER J.-Y. — Compliance thérapeutique chez l'adolescent malade chronique. *Archives de pédiatrie*, 1995, 2, 874-882.
- AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. — Guidelines of the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 328-346.
- BOOTMAN J.L. — The 76 billion wake-up call. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1996, 36 (1), 27-28.
- COAMBS R.B., JENSEN P., HAOTTER M. et al. — *Review of the scientific literature on the prevalence, consequences, and health costs of non-compliance and inappropriate use of prescription medication in Canada.* University of Toronto Press. Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada, Ottawa.
- FABROD J., HUGULET P., CHAMBAN O. — L'éducation au traitement neuroleptique peut-elle réduire les coûts ? Une évaluation pilote. *Encéphale*, 1996, 22, 331-336.

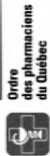
3. Concept des «soins pharmaceutiques» : une approche systématique du suivi du patient

- FRENIA M.L., TONG K.S. — Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann. Pharmacother.*, 1992, 26, 234-237.
- FURST D.E. — The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 1196-1204.
- GITTOES N.J.L. — Therapeutic progress : current treatment of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharm. Therap.*, 1994, 19, 147- 162.
- GRAND R., MALLET L. — Improving communication between hospitals and community providers : the role of a pharmacy discharge letter. *Can. J. Hosp. Pharm.*, 1998, 51, 23-25.
- GUPTA S., MCQUAID K. — Management of nonsteroidal, anti-inflammatory, drug-associated dyspepsia. *Gastroenterol.* 2005, 129, 1711-1719.
- HEPLER C.D., STRAND L.M. — Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1990, 47, 533-543.
- HEPLER C.D. — Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2004, 24, 1491-1498.
- HOPFER DEGLIN J., HAZARD VALLERAND A. — *Guide des médicaments*. 2^e édition, Renouveau Pédagogique, Saint Laurent, Canada, 2003.
- JOHNSON J.A., BOOTMAN J.L. — Drug-related morbidity and mortality. A Cost-of-illness model. *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, 1949-1956.
- MALLET L.M., FERREIRA E., LECLERC G., DUBOIS M. *et al.* — *Enseignement clinique. Manuel de l'étudiant*. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, 2005.
- MALLET L., LAPRISE R., BERGERON J. — Pharmacy discharge plan for continuity of care. *Can. Pharm. J.*, 1998, 131, 21-23.
- MALLION J.-M., DUTREY-DUPAGNE C., VAUR L. *et al.* — Comportement des patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée vis-à-vis de leur traitement. Apport du pilulier électronique. *Annales de cardiologie et d'angiologie*, 1995, 44, 597-605.
- MCLEAN W., ROY M., TIERNEY M. *et al.* — Livre blanc sur l'élaboration et l'établissement des services de pharmacie clinique. *Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux*. Avril 1990.
- MOATTI J.P., SPIRE B., DURAN S. — Un bilan des recherches socio-comportementales sur l'observance des traitements dans l'infection à VIH : au-delà des modèles biomédicaux ? *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 2000, 48, 182-197.
- ODDES B., GUIF F. — L'observance et l'oubli de pilule en France en 1995. *Contraception, fertilité et sexualité*, 1996, 24, 290-296.
- SCHUNA A.A. — *Rheumatoid arthritis*. Dans : DI PIRO J.T., TALBERT R.L., YEE G.C. *et al.*, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 6th edition. New York, McGraw-Hill, 2005, 1671-1683.
- SOBEL A. — L'observance en matière de santé. *Presse Méd.*, 1997, 26, 356-357.
- STRAND L.M., CIPOLLE R.J., MORLEY P.C. *et al.* — Drug-induced problems : their structure and function. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1990, 24, 1093-1097.
- VRIJENS B., BELMANS A., MATTHYS K. *et al.* — Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoevidem. Drug Safety*. 2006, 15, 115-121.
- WHITTLE S.L., HUGHES R.A. — Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis : a review. *Rheumatology*, 2004, 43, 267-271.
- WOLFE M., LICHTENSETEIN D.R., SINGH G. — Gastrointestinal toxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 (24), 1888-1889.

ANNEXE 1

Document reproduisant l'outil élaboré par l'Ordre des pharmaciens du Québec servant à la collecte de l'histoire médicamenteuse (voir page suivante).

Informations confidentielles pour votre dossier



L'étude pharmacologique de votre dossier constitue l'une des tâches principales de votre pharmacien. Pour ce faire, il se doit de connaître plusieurs informations à votre sujet. C'est pourquoi il est important pour vous de compléter ce bref questionnaire.

Les renseignements fournis seront conservés dans votre dossier-patient; ils serviront à l'étude pharmacologique qui sera effectuée lors de l'exécution d'un service professionnel par votre pharmacien. Ces renseignements ne seront accessibles qu'au pharmacien et à son personnel technique, dans l'exercice de leurs fonctions.

En signant le présent formulaire, vous acceptez que tout renseignement de nature pharmacocuticulaire ou médicale soit également échangé entre votre pharmacien et votre médecin ou un autre pharmacien, lorsqu'un tel échange d'information est nécessaire pour l'exécution du service professionnel que vous demandez.

Il est très important que vous écriviez les renseignements lisiblement et en caractères d'imprimerie.

1.0 Renseignements généraux

1.1 NOM	1.2 PRÉNOM
1.3 NOM MARITAL	
1.4 SEXE H ☐ F ☐	1.5 DATE DE NAISSANCE / /
1.6 ADRESSE	
1.7 VILLE	1.8 CODE POSTAL
1.9 TÉLÉPHONE ()	
1.10 N° ASSURANCE-MALADIE	1.11 DATE D'EXPIRATION / /
1.12 POIDS ——— KG ——— LBS	1.13 TAILLE ——— CM ——— PO
1.14 OCCUPATION	

1.15 Connaissez-vous le programme code médicament pour les médicaments de vente libre? oui ☐ non ☐
Si non, demandez à votre pharmacien de vous expliquer le programme et de vous remettre votre carte personnalisée.

1.16 Vous est-il difficile d'utiliser des contenants à fermoir de sécurité? oui ☐ non ☐

1.17 Souhaitez-vous être informé de la possibilité d'utiliser des médicaments génériques pour vos ordonnances?
 oui ☐ non ☐

2.0 Assurance médicament (si oui, compléter)

2.1 NOM DE LA COMPAGNIE	
2.2 #POLICE	#CONTRAT
2.3 IND. ☐	FAM. ☐
DATE D'EXPIRATION / /	#PLAN

(VERB)

3.0 Conditions particulières

Ces questions visent à connaître certaines de vos habitudes de vie. Cette partie est importante car l'alcool et le tabac, par exemple, peuvent avoir des effets sur votre état de santé et sur les résultats de votre traitement. Répondez par *oui* ou *non*.

VEUILLEZ COCHER LA CASE APPROPRIÉE ✓

	OUI	NON	OUI	NON
3.1 Êtes-vous enceinte? Si oui, date prévue de l'accouchement.				
3.2 Allaitiez-vous présentement?				
3.3 Conduisez-vous un véhicule?				
3.4 Portez-vous des lentilles cornéennes?				
3.5 Fumez-vous? Si oui, combien de cigarettes par jour?				
3.6 Consommez-vous du thé/café? Si oui, combien de tasses par jour?				
3.7 Consommez-vous de l'alcool? Si oui, combien de consommations par jour? (bière, vin, etc.)				
3.8 Modification récente de votre poids? Si oui, veuillez préciser.				
3.9 Avez-vous une stomie?				
3.10 Handicaps? Si oui, veuillez préciser.				
3.11 Opérations chirurgicales? Si oui, veuillez préciser.				
3.12 Diète spéciale? Si oui, veuillez préciser.				

4.0 Maladies chroniques

VEUILLEZ COCHER LA CASE APPROPRIÉE ✓

	OUI	NON	OUI	NON
4.1 Allergie				
4.2 Arthrite				
4.3 Asthme, Bronchite				
4.4 Diabète				
4.5 Épilepsie				
4.6 Fièvre des foies				
4.7 Haute pression				
4.8 Maladies cardiaques				
4.9 Maladies de la thyroïde				
4.10 Maladies du foie				
4.11 Maladies du rein				
4.12 Ulcères d'estomac				
4.13 Toute autre maladie:				

5.0 Médication

5.1 Prenez-vous des médicaments sur ordonnance régulièrement? oui ☐ non ☐

Si oui, veuillez préciser:

5.2 Prenez-vous des médicaments de vente libre, c'est-à-dire non prescrits par votre médecin (y compris les produits naturels et médicaments homéopathiques)?
 oui ☐ non ☐

Si oui, veuillez préciser:

Médicaments	Dose	Fréquence/Jour	Fréquence/Jour

Je, soussigné(e), déclare avoir complété ce questionnaire au meilleur de ma connaissance. Au besoin, j'aviserai mon pharmacien de tout changement relatif à ma condition.

Signature	Date
Réservé au pharmacien	
Signature	Date
Tous droits réservés : Ordre des pharmaciens du Québec	
Permis #	94/04

3. Concept des «soins pharmaceutiques» : une approche systématique du suivi du patient

ANNEXE 2

Établissement :				Numéro de dossier médical :	
Nom :		Prénom :		Numéro d'assurance-maladie :	
Date de naissance :	Âge :	Sexe :	Poids :	Allergies :	Diète :
Date	Date du congé :	N° de jours d'hosp. :		Clairance à la créatinine :	
NOM, ADRESSE, TÉLÉPHONE					
Bénéficiaire :		Médecin de famille :		Pharmacien communautaire :	CLSC/Autre :
Diagnostics :				Liste des problèmes médicaux :	
Gestion des médicaments :					
Médicaments à l'admission :				Médicaments au congé :	
Médicaments :		Raisons du traitement/modifications (incluant valeurs de lab.)		Suivi recommandé :	

Évaluation faite par : _____ Tél. : _____ Date : _____

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	32
Démarche lors d'une première dispensation à un patient	32
S'agit-il d'une première prescription?	32
Les médicaments prescrits correspondent-ils aux indications pathologiques?	33
Quels sont les objectifs thérapeutiques ciblés? ..	33
Démarche lors d'un renouvellement d'ordonnance	34
Conclusion	34

4

Méthodologie de validation d'ordonnance

Jean Calop

*Professeur de pharmacie clinique,
UFR de pharmacie de Grenoble,
pharmacien praticien hospitalier,
responsable du pôle pharmacie,
CHU de Grenoble, France*

Étienne Brudieu

*Pharmacien praticien hospitalier
au CHU de Grenoble, France*

Benoît Allenet

*Maître de conférences en pharmacie clinique,
UFR de pharmacie de Grenoble,
pharmacien praticien hospitalier,
CHU de Grenoble, France*

INTRODUCTION

Toute profession doit trouver dans la société une justification et s'adapter à l'évolution technique, réglementaire, politique, économique et sociale. La profession de pharmacien n'échappe pas à cette règle et doit suivre l'évolution actuelle des mentalités des patients et des consommateurs exigeant une qualité de service, une sécurité dans la dispensation des médicaments et une prise en compte plus importante de la dimension humaine.

Cinq éléments sont particulièrement importants à prendre en considération :

- les exigences d'une qualité de service avec en particulier ce qui se passe au niveau hospitalier et le concept d'accréditation où l'on demande à toutes les unités de soins d'avoir une traçabilité des actions entreprises au niveau des services rendus au patient, les organismes payeurs se substituant à l'individu ;
- **l'augmentation du nombre de plaintes** lorsque des défaillances professionnelles sont ou non constatées ;
- **la contrainte économique** qui conduit les organismes sociaux « payeurs » à orienter fortement les pharmaciens vers un « devoir » de substitution, de vérification des respects des référentiels scientifiques et à les impliquer dans des actions d'économie de santé ;
- **le concept du «soin pharmaceutique»** (voir les chapitres Définition de la pharmacie clinique et soins pharmaceutiques) où l'idée-force vise à convaincre les professionnels que le patient est au centre de l'activité et non pas uniquement le médicament. Ce dernier peut s'avérer inutile voire nuisible s'il n'est pas adapté à une pathologie pour un patient précis. Il s'agit bien de la prise en compte du patient dans sa globalité avec ses difficultés économiques, sociales, ses représentations, son niveau socioculturel, ses attentes, l'histoire de sa maladie et comment elle a été traitée, le suivi, l'évaluation des bénéfices que le patient tire de son traitement ;
- **l'avènement du contrat de bon usage des médicaments¹ et des dispositifs médicaux** et qui lie l'assurance-maladie (payeur avisé) les praticiens hospitaliers et les administrations hospitalières. Ce contrat oblige le prescripteur à un respect des référentiels scientifiques, et la collectivité hospitalière à mettre en place des éléments techniques (informatisation de la prescription, etc.), organisationnels (sécurisation des circuits, etc.) et économiques (suivi des consommations des médicaments onéreux prescrits en sus des coûts calculés pour les groupes homogènes de séjour [hors GHS]).

Il reste que fondamentalement parmi de nombreuses activités, le pharmacien est essentiellement préoccupé par la dispensation des médicaments au patient soit dans le domaine des médicaments conseils, pour aider à traiter un épisode pathologique passager et de courte durée, soit par

le biais d'une ordonnance par le processus de validation afin d'assurer au patient que tout a été vérifié avant la délivrance. L'avènement en France en 2007 du dossier médical partagé (DMP) est une initiative bénéfique qui va permettre de connaître l'historique médicamenteux du patient à partir de n'importe quelle pharmacie.

Revenons au processus de validation d'ordonnance ; nous l'avons conceptualisé en essayant d'étudier le processus et de modéliser ce qui se passait ; cela a donné lieu :

- à un algorithme dans lequel chaque professionnel peut reconnaître les étapes qu'il franchit avec plus ou moins de rapidité selon la pression de la clientèle et selon l'orientation technique ou commerciale qu'il souhaite donner à son exercice professionnel ;
- à un schéma plus classique dans lequel figure une corrélation entre la validation d'ordonnance et les fonctions des 5^e AHU. Ce schéma a moins besoin de commentaires.

Il nous reste à commenter l'algorithme.

DÉMARCHE LORS D'UNE PREMIÈRE DISPENSATION À UN PATIENT

Tout d'abord, il est important d'identifier le patient car celui qui vient chercher les médicaments à la pharmacie peut ne pas être le patient. Il est vraisemblable que si ce dernier est invalidé par la maladie il n'aura pas pu se déplacer pour aller chercher ses médicaments. Ce patient est-il un enfant ? Un nouveau-né ? Un nourrisson ? Un adolescent ? Un adulte ? Une personne âgée ? Nous savons que l'élément âge est particulièrement important en terme de conséquences pharmacocinétiques. Il y aura également des conséquences sur les posologies et le plan de prises. Certaines contre-indications peuvent aussi apparaître. Le problème se présente différemment en milieu hospitalier lorsque le patient est hospitalisé. Pour la dispensation aux patients en ambulatoire (rétrocession hospitalière), le problème peut être le même que pour le pharmacien d'officine.

Le pharmacien doit ensuite s'intéresser à la thérapeutique médicamenteuse.

S'agit-il d'une première prescription ?

Première question à poser au patient et nécessitant pour les patients atteints d'une pathologie chronique l'ouverture d'un véritable dossier patient.

La vigilance du pharmacien doit donc être dans un premier temps centrée sur le patient avec le contexte physiopathologique et l'historique médicamenteux du patient ; ceci est particulièrement valable pour des patients souffrant d'une pathologie chronique. Cette première approche sera considérablement facilitée avec le dossier médical partagé mais qui devrait comporter des éléments physiopathologiques pour vérifier qu'il n'existe pas de contre-indications.

À l'hôpital l'historique médicamenteux qui s'inscrit dans l'observation pharmaceutique doit permettre de comprendre pourquoi un patient traité est hospitalisé. L'entretien

1. Décret N° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L 162-22-7 du code de la Sécurité sociale.

avec le patient et/ou sa famille doit être ciblé sur le rapport du patient avec son traitement médicamenteux. Il doit permettre de comprendre si l'observance au traitement est bonne, si le patient a bien compris son traitement, si les posologies sont adaptées, si les effets bénéfiques sont ressentis, si des interactions médicamenteuses peuvent entraîner des effets indésirables, si une automédication se surajoute et laquelle ? Cette fonction peut être confiée après une formation à l'étudiant de cinquième année hospitalo-universitaire. La préoccupation d'une aggravation d'un état physiopathologique ou l'apparition d'une pathologie ne concerne pas l'étudiant en pharmacie mais il est fortement souhaitable qu'il prenne connaissance ensuite de l'observation médicale pour rendre plus pertinente la rédaction de sa conclusion à l'intention des médecins prescripteurs.

Les médicaments prescrits correspondent-ils aux indications pathologiques ?

Cet aspect préoccupe actuellement les payeurs avisés qui ont lié ces trois dernières années le remboursement de certains médicaments au respect de ce qu'il convient d'appeler les référentiels scientifiques (AMM, consensus scientifiques¹, références médicales, recommandations pour la pratique clinique, rapports d'experts, recommandations de la Haute autorité de santé, publications scientifiques dans des revues à comité de lecture, etc.). Le prescripteur en son âme et conscience peut à titre exceptionnel s'écarter des référentiels scientifiques à condition d'une part qu'il puisse prouver que l'état physiopathologique de son patient le nécessitait et d'autre part qu'il soit capable de s'en expliquer devant ses pairs et d'apporter les publications scientifiques pour prouver que sa prescription reste pertinente. C'est ce que l'on appelle le droit de transgression.

Quels sont les objectifs thérapeutiques ciblés ?

Il est important de comprendre les liens entre les médicaments prescrits et l'état physiopathologique du patient. À la lecture de l'ordonnance le pharmacien doit être capable de situer et de comprendre les objectifs thérapeutiques poursuivis et de voir s'il s'agit d'une pathologie simple ou d'une polypathologie.

La lecture complète de l'ordonnance va ensuite permettre de repérer les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) car ce sont surtout ces médicaments qui peuvent être à l'origine d'une iatropathologie médicamenteuse (voir chapitre 2).

Dès lors trois éléments que l'on pourrait appeler des points critiques (points qui en cas d'erreur peuvent avoir des conséquences gravissimes) sont à analyser :

- les contre-indications des médicaments par rapport à l'état physiopathologique peuvent être appréciées rapidement par la consultation des banques de données.

Des questions, si nécessaire, doivent permettre d'apprécier la situation avec du bon sens ;

- les posologies doivent être appréciées en fonction de cet état physiopathologique du patient. Il faut se rappeler que beaucoup d'effets indésirables peuvent apparaître à cause de posologies souvent trop élevées en particulier chez les personnes âgées. Cet aspect est important à considérer en particulier au niveau des médicaments à marge thérapeutique étroite. L'appréciation de l'état rénal peut être effectuée surtout en milieu hospitalier. Au niveau de l'officine, cet aspect peut être abordé d'une façon plus sommaire avec des questions simples et la connaissance du poids du patient (mg/kg)² ;
- les interactions médicamenteuses contre-indiquées, à proscrire ou à déconseiller (dangereuses) doivent être détectées à l'aide de banque de données et l'attention doit être portée également sur les médicaments à marge thérapeutique étroite. Une fois apparues à l'écran, les interactions doivent être analysées (de quel type d'interaction s'agit-il : pharmacologique ? Pharmacocinétique ?) et gérées (quelle doit être mon attitude ?). Pour les autres interactions médicamenteuses, nécessitant des précautions d'emploi, ou à prendre en compte, il s'agit souvent d'optimisation thérapeutique pouvant être gérée par des conseils appropriés et une interrogation du patient lors du renouvellement.

L'ensemble de ces vérifications nécessite un investissement au départ et il faut se rappeler que les principaux médicaments sont souvent les mêmes ; très vite le pharmacien mémorise rapidement les données pour acquérir une véritable compétence en temps réel. Pour les autres médicaments la maîtrise de la consultation des banques de données permet de répondre rapidement aux questions qui ne devront plus se poser lors d'un renouvellement chez des patients chroniques.

Il reste ensuite toute une série de vérifications permettant d'optimiser la mise en place de la stratégie thérapeutique et qui recentre l'intérêt sur le patient. On pourrait appeler cela la phase d'optimisation thérapeutique.

L'élaboration d'un véritable plan de prises, calculé selon les propriétés pharmacocinétiques des produits, du mode de vie du patient, de l'heure des repas, des connaissances chronopharmacologiques et des interactions médicament-

2. Pour mieux rendre compte de la relation créatinine plasmatique-filtration glomérulaire et pour tenir compte de la masse musculaire en évitant les erreurs liées à un recueil urinaire, il a été proposé d'estimer la clairance de la créatinine à partir de formules. La plus utilisée et la mieux validée de toutes ces formules est celle proposée pour l'adulte par Cockcroft et Gault en 1976. La clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault est :

$$\text{ClCr (mL/min)} = [(140 - \text{âge [années]}) / \text{Créatininémie (}\mu\text{mol/L)}] \times \text{Poids (kg)} \times 1,25 \text{ (homme) ou } 1,08 \text{ (femme)}$$

La formule de Cockcroft doit en fait permettre à chaque professionnel à partir de données biologiques simples d'avoir une idée de l'état rénal et de procéder à des propositions d'adaptation posologique en fonction des résultats des calculs de la clairance à la créatinine .

1. Voir contrat de bon usage des médicaments, décret 2005.

INTRODUCTION

teuses détectées et analysées. Les appellations matin, midi et soir doivent être précisées et s'appuyer sur les heures de prises qui doivent être proposées au patient afin d'optimiser l'action de certains médicaments et atténuer certains effets indésirables.

L'éventuelle vitesse de perfusion et la vérification des incompatibilités physicochimiques doivent être réalisées. La perturbation de certains tests biologiques par les médicaments peut être vérifiée si cela est nécessaire et correspond à une interrogation.

La découverte d'anomalies risquant de nuire au patient peut amener le pharmacien à rédiger une opinion pharmaceutique. Cet élément abordé par un groupe de travail de l'ordre des pharmaciens nécessite une formation à l'image de ce qui a été réalisé au Québec. L'assistance technique grâce à un centre d'assurance qualité devrait être organisée dans toutes les facultés de pharmacie.

La dernière étape importante reste l'explication de l'ordonnance au patient : le rôle de chaque médicament doit être précisé, en reprenant le plan de prises en insistant sur le respect des posologies (une fois validées) en prévenant de certains effets indésirables difficilement évitables (rassurer le patient) et en insistant si besoin est sur la nécessité d'un contrôle biologique régulier.

Enfin le pharmacien doit souligner l'importance de l'observance régulière de la prise de certains médicaments. Ce dernier aspect nécessite l'utilisation d'un langage simple et accessible à des patients non familiers au monde médical. La reformulation par le patient peut être nécessaire pour vérifier que le patient a bien compris le message ; c'est ce qui différencie l'éducation du patient et l'information du patient.

Un maximum d'informations devrait pouvoir être saisi sur le dossier patient en particulier chez ceux atteints de maladies chroniques et clients réguliers de la pharmacie. La pharmacie d'officine n'aura de crédibilité scientifique que lorsque ce problème sera réglé. Notons que ce dossier patient existe depuis 1974 au Québec.

DÉMARCHE LORS D'UN RENOUVELLEMENT D'ORDONNANCE

Reste lors de la validation la deuxième possibilité : celle du renouvellement d'un traitement et qui nécessite une attention particulière car c'est le moment pour le profes-

sionnel de procéder avec le patient à une évaluation de l'efficacité de son traitement.

À partir d'un dossier patient informatisé le renouvellement signifie que la validation d'ordonnance a déjà été faite ; l'état d'esprit qui préside au renouvellement de l'ordonnance c'est celui de vérifier que le traitement médicamenteux mis en place est efficace et ne génère pas plus d'effets néfastes que bénéfiques. Il doit également à cette occasion être possible de déterminer :

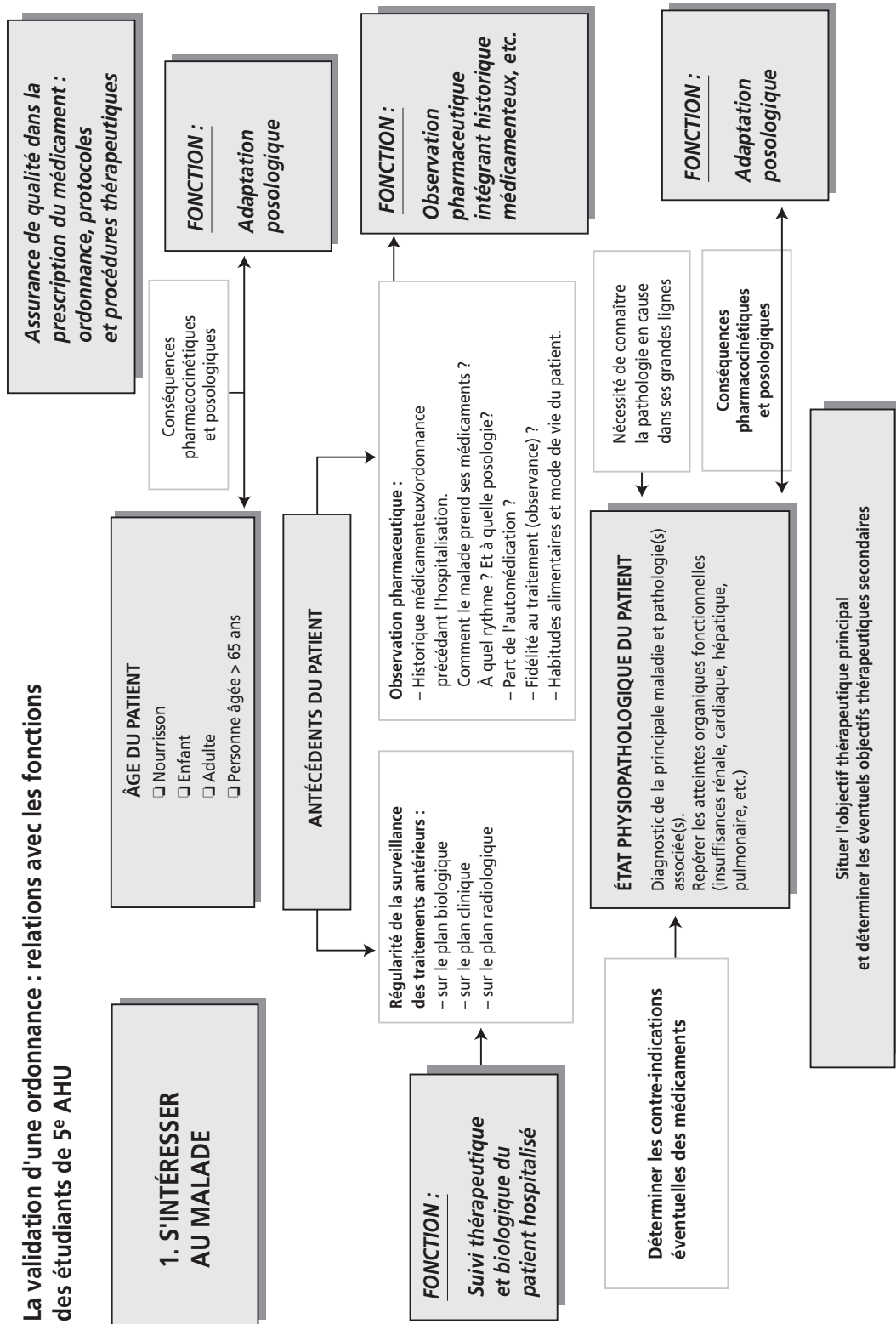
- si le patient prend correctement ses médicaments ; s'il n'ajoute pas une automédication de sa propre initiative et s'il le fait, pourquoi est-ce occasionnel ? ;
- si des effets indésirables apparaissent. Dans ce cas, il doit vérifier les posologies et le plan de prises. Si le médicament a été commercialisé récemment et en cas d'effets indésirables, le pharmacien doit effectuer obligatoirement une notification d'effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance ;
- si le patient a un suivi biologique régulier si les résultats sont perturbés ou normaux ;
- si l'observance est bonne.

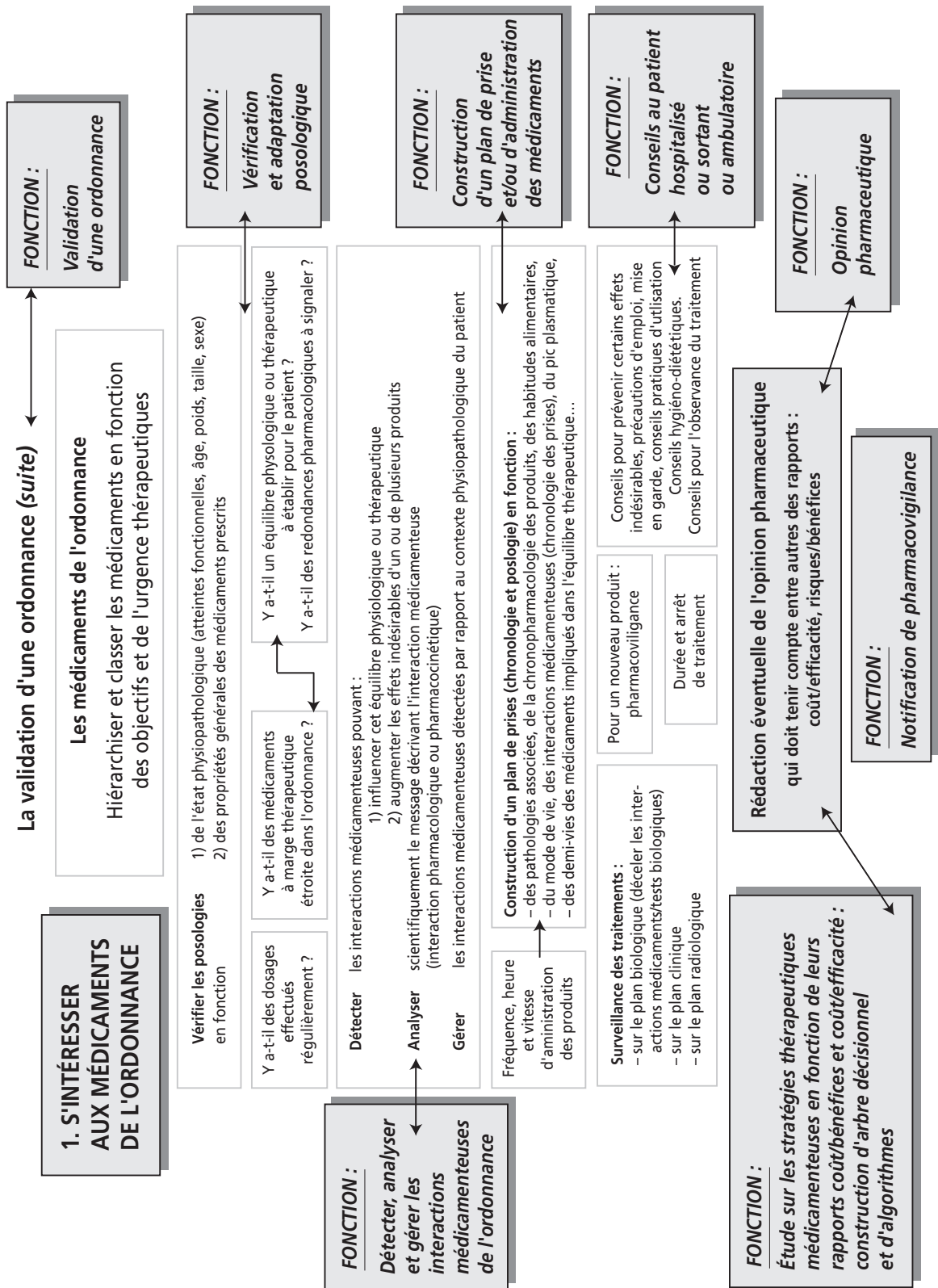
Il peut être envisagé également de rédiger une opinion pharmaceutique à l'intention du médecin prescripteur si des anomalies majeures sont constatées pouvant expliquer l'échec d'une thérapeutique médicamenteuse.

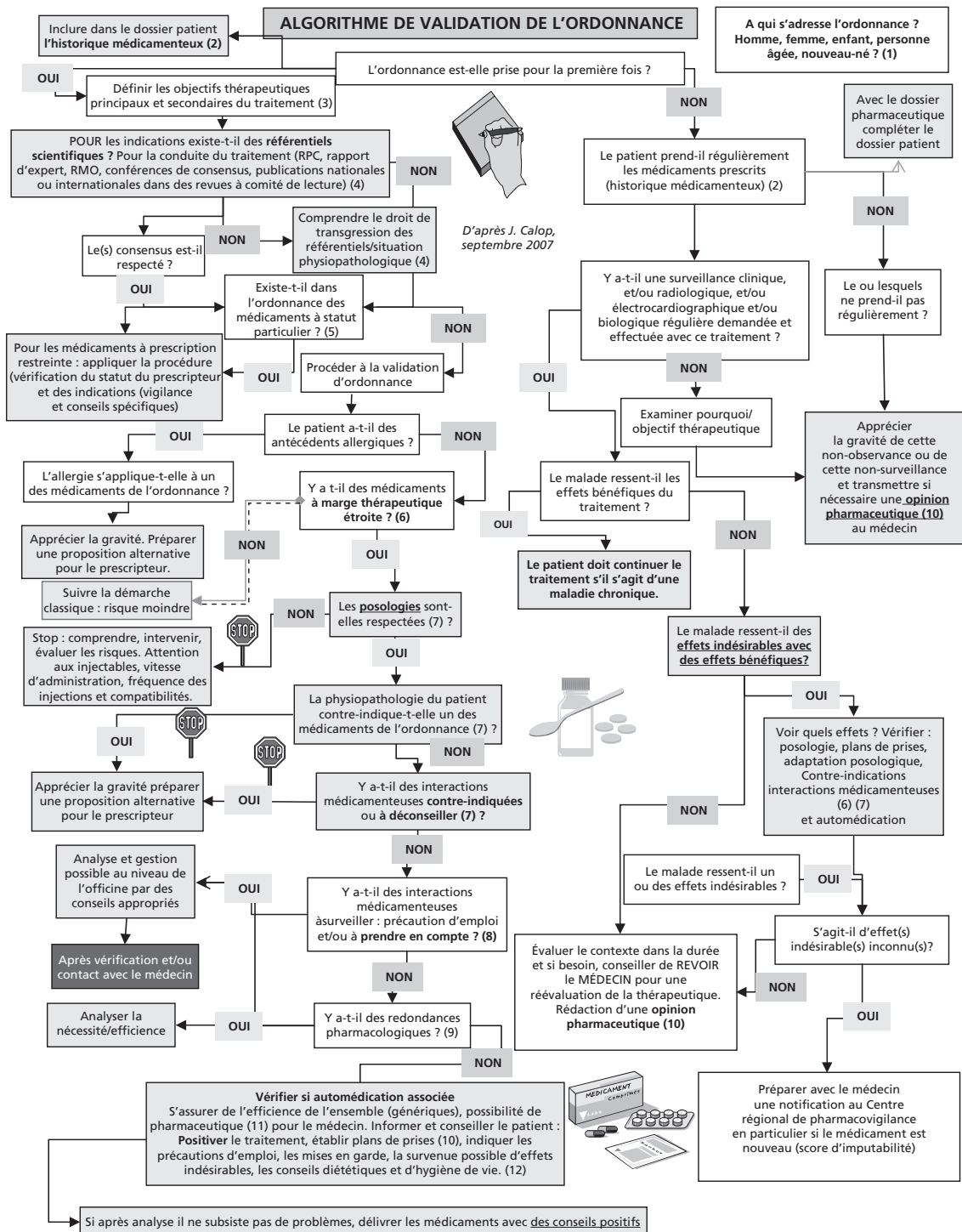
CONCLUSION

La tâche de validation de l'ordonnance constitue l'activité scientifique de base du pharmacien d'officine et le pharmacien hospitalier est trop souvent privé de cette tâche sauf dans le cadre d'une activité soit de pharmacie clinique au sein d'une unité de soins soit au cours de son activité de dispensation de médicaments aux patients ambulatoires (activité de rétrocessions de médicaments dits de réserve hospitalière). Elle doit conduire à sécuriser le patient, à le conseiller en prenant en compte sa dimension personnelle. Cela nécessite une écoute attentive et l'utilisation d'outils informatiques qui ne doivent pas nuire à la communication mais au contraire être utilisés pour personnaliser la dispensation. La pharmacie clinique reste l'exercice de la pharmacie proche du patient.

La validation d'une ordonnance : relations avec les fonctions des étudiants de 5^e AHU







INTRODUCTION

Aide à la compréhension de l'algorithme Jean CALOP Professeur de pharmacie clinique UFR de pharmacie de Grenoble. Responsable du pôle pharmacie CHU de Grenoble

1- Démarche lors d'une première dispensation des médicaments

La démarche de validation d'ordonnance est un ensemble de vérification mais aussi de propositions au médecin et d'enseignement au patient pour arriver à gérer à maîtriser son traitement. L'autonomisation (pas toujours possible) du patient est souvent synonyme d'une bonne maîtrise de son traitement et cela permet de diminuer des hospitalisations et des consultations médicales. Il est essentiel de bien comprendre les enjeux pour la pharmacie (l'enseignant le pharmacien sur les médicaments/patient précis et l'enseigné le patient). La démarche est la même à l'hôpital et en ville même si le contexte est différent. L'ordonnance de sortie devrait permettre des relations pharmacien hôpital - pharmacien officine de ville pour des médicaments avec des statuts particuliers, et ou nécessitant des surveillances et une gestion particulière.

Les numéros sur l'algorithme correspondent aux numéros ci-dessous. Une explication est donnée/étapes décrites.

- (1) Il est important d'identifier le patient car celui qui vient chercher les médicaments à la pharmacie peut, ne pas être le patient. Nous savons que l'élément âge est particulièrement important en terme de conséquences pharmacocinétiques. Il y aura également des conséquences sur les posologies et le plan de prises. Certaines contre indications peuvent aussi apparaître.
- (2) L'intérêt doit obligatoirement dans un premier temps être centré sur le patient avec le contexte physiopathologique et l'historique médicamenteux du patient ceci est particulièrement valable pour des patients chroniques. Cette première approche serait considérablement facilitée si était systématisé un dossier patient dans chaque officine. L'historique médicamenteux permet d'apprécier la compréhension de son traitement par le patient, la tolérance de son traitement chronique, l'appréciation qu'il en fait et son observance c'est un élément clé à rentrer dans le dossier patient après évaluation.
- (3) À la lecture de l'ordonnance le pharmacien doit être capable de situer et de comprendre les objectifs thérapeutiques poursuivis et de voir s'il s'agit d'une pathologie simple ou d'une polyopathie.
- (4) Après avoir défini les objectifs thérapeutiques il convient de savoir s'il existe des référentiels scientifiques et si ces référentiels sont respectés (RPC, rapport d'expert, RMO, conférences de consensus, publications nationales ou internationales dans des revues à comité de lecture). Le droit de transgression des référentiels officiels est possible s'il est basé sur des publications nationales et ou internationales récentes à comité de lecture.
- (5) Les médicaments à statut particuliers médicament de la réserve hospitalière (RH) à prescription hospitalière (PH) à prescription initiale hospitalière (PIH), prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) et ceux nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. (Décret N° 2004-546 du 15 juin 2004).
- (6) Les incidents et accidents iatrogènes surviennent la plupart du temps avec des médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE), il est important pour optimiser leurs actions soit de doser ces médicaments (ex : digoxine, théophylline, aminosides, lithium, etc.), soit d'en mesurer les effets avec des examens biologiques (antidépresseurs, anticoagulants, les antithyroïdiens, etc.). Les adaptations posologiques doivent être adaptées en fonction des résultats. Les posologies doivent être réparties en fonction des paramètres pharmacocinétiques et des conditions de vie du patient (plan de prises et plan d'administration des médicaments, voir plus loin le 7 et le 10).
- (7) **Trois éléments** que l'on appelle « points critiques » (points qui en cas de non-respect peuvent avoir des incidents graves) sont à vérifier.
- (7) **Les contre-indications** des médicaments par rapport à l'état physiopathologique (consultation des banques de données).
- (7) **Les posologies** doivent être appréciées en fonction de cet état physiopathologique du patient : ex l'appréciation de l'état rénal doit être évaluée (clairance à la créatinine) et d'éventuelles adaptations posologiques peuvent être proposées (MMTE). Certains effets indésirables peuvent apparaître à cause de posologies trop élevées en particulier chez les personnes âgées. Cet aspect est important à considérer en particulier au niveau des médicaments à marge thérapeutique étroite et pour certains médicaments injectables en particulier pour les vitesses d'administration. Vérifier également les compatibilités.
- (7) **(8) Les interactions médicamenteuses contre-indiquée ou à proscrire, à déconseiller** doivent être détectées à l'aide de banque de données et l'attention doit être portée également sur les médicaments à marge thérapeutique étroite. Une fois apparues à l'écran les interactions doivent être analysées (de quel type d'interaction s'agit-il ? Pharmacologique ? Pharmacocinétique ?) et gérées (Quelle doit être mon attitude ?). Pour les autres interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi, ou à prendre en compte il s'agit souvent d'optimisation thérapeutique pouvant être gérée par des conseils appropriés et une interrogation du patient lors du renouvellement.
- (9) La simplification de la stratégie thérapeutique peut être proposée (redondance pharmacologique, diminution des prises par une forme retard existante, médicaments que le patient ne prend pas etc.), l'efficacité (rapports coût/efficacité et risques/bénéfices) peut être calculée.
- (10) L'élaboration d'un plan de prises, calculé selon - les propriétés pharmacocinétiques des produits, - du mode de vie du patient, - de l'heure des repas, - des connaissances chronopharmacologiques - et des interactions médicamenteuses détectées et analysées. Les appellations matin, midi et soir ne correspondent souvent à rien (patient dépendant). Des heures de prises doivent être proposées au patient afin d'optimiser l'action de certains médicaments et atténuer certains effets indésirables **en fonction de son mode de vie**.
- (11) La découverte d'anomalies risquant de nuire au malade peut amener le pharmacien à rédiger une **opinion pharmaceutique**. Voir sur le site de l'ordre des pharmaciens cela nécessite une formation.
- (12) La dernière étape importante reste l'explication de l'ordonnance au patient : le rôle de chaque médicament doit être précisé, en reprenant les plans de prises en insistant sur le respect des posologies (une fois validés) en prévenant de certains effets indésirables difficilement évitables (rassurer le patient) en diminuant d'autres par une bonne adaptation posologique et en insistant si besoin est sur la nécessité d'un contrôle biologique régulier. Le pharmacien doit souligner l'importance de l'observance régulière de la prise de certains médicaments plus importants que d'autres. Ce dernier aspect nécessite l'utilisation d'un langage simple et accessible à des patients non familiers au monde médical. La reformulation par le patient peut être nécessaire pour vérifier que le patient a bien compris le message c'est ce qui différencie l'éducation du patient et l'information du patient.
- Un maximum d'informations devrait pouvoir être saisi sur le dossier patient en particulier chez ceux atteints de maladies chroniques. Le dossier médical (DM) et le dossier pharmaceutique (DP) permettront enfin une véritable validation d'ordonnance. Le patient devra être suivi dans le réseau si ce dernier existe (concept de prise en charge globale du patient).

2- Démarche lors d'un renouvellement d'ordonnance

- À partir d'un dossier patient informatisé le renouvellement signifie que la validation d'ordonnance a déjà été faite ; l'état d'esprit qui préside au renouvellement de l'ordonnance c'est celui de vérifier que le traitement médicamenteux mis en place est efficace et ne génère pas plus d'effets néfastes que bénéfiques. Il doit également à cette occasion de rapidement déterminer :
 - si le patient prend correctement ses médicaments et s'autonomise dans la gestion de son traitement
 - si des effets indésirables apparaissent. Dans ce cas il doit vérifier les posologies et le plan de prises. Si le médicament est nouveau en cas d'effets indésirables le pharmacien est placé dans une situation d'effectuer obligatoirement une notification d'effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance.
 - si le patient a un suivi biologique régulier si les résultats sont perturbés ou normaux.
 - si l'observance est bonne.
 - si sa pathologie évolue
- Il peut être envisagé également de rédiger une **opinion pharmaceutique** à l'intention du médecin prescripteur si des anomalies majeures sont constatées pouvant expliquer l'échec d'une thérapeutique médicamenteuse.

PLAN DU CHAPITRE

Recommandations	42
Généralités	42
Définition	42
Mesure de la pression artérielle	42
Méthode auscultatoire avec manomètre à mercure.	42
Mesure ambulatoire de la pression artérielle ..	42
Physiopathologie	43
Systèmes régulateurs de la pression artérielle. .	43
Causes de l'hypertension artérielle	43
Conséquences de l'hypertension artérielle	43
Préalables à la thérapeutique	43
Médicaments disponibles	44
Diurétiques	44
β -bloquants	44
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	44
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	44
Inhibiteurs calciques	44
α -bloquants	44
Antihypertenseurs d'action centrale	44
Vasodilatateurs musculotropes	48
Bithérapies fixes	48
Critères de choix thérapeutique	50
Principes de base et généralités	50
Principes de base	50
Stratégie thérapeutique	51
Règles hygiéno-diététiques	51
Traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle essentielle	51
Poussées hypertensives aiguës et HTA sévères ..	52
Traitement de fond	52
Stratégie selon l'âge	52
Stratégie selon la pathologie associée	53
Résultats thérapeutiques	54
Hypertension artérielle résistante	55
Chez la femme enceinte	55
Hypertension artérielle gravidique	55
Désir de grossesse chez l'hypertendue	57
Allaitement	57
Optimisation thérapeutique	57
Optimisation posologique	57
Posologies et plan de prise	57
Choix de la voie d'administration	60
Prévention de l'iatropathologie	60
Prévention des risques majeurs	60
Prévention des effets indésirables	62
Conseils au patient	65
CE QU'IL FAUT RETENIR	66
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	67
Références bibliographiques	68

5

Traitement de l'hypertension artérielle

Chapitre révisé pour cette édition par :

Voa Ratsimbazafy

Praticien hospitalier, pharmacien CHU Dupuytren, chargée de cours de pharmacie clinique, Limoges, France

Claude Cassat

Praticien hospitalier, cardiologue, CHU Dupuytren, Limoges, France

Roger Leverage

Praticien hospitalier, pharmacien hôpital Lariboisière, Paris; professeur de pharmacie clinique, Rennes, France

Nos remerciements à

Rémy Contreras

interne en pharmacie au département de pharmacie du CHU de Besançon pour la relecture et la révision définitive de ce chapitre

RECOMMANDATIONS

Parmi les recommandations relatives à l'hypertension artérielle (HTA) et sa prise en charge, on peut citer celles du *Joint National Committee* (1997), de l'ANAES (1997), de l'OMS (1999), de la Société française d'HTA et de l'*European Society of Cardiology* (2003).

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITION

La pression artérielle (PA) est le paramètre chiffré le plus fréquemment mesuré au cours d'un examen clinique et sa « normalité » est ressentie comme un indicateur de santé. En réalité, l'hypertension artérielle (HTA) est un facteur majeur de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (Guédon, 1996; Jackson, 2000; Primates *et al.*, 2001; Zanchetti *et al.*, 2001; ALLHAT, 2002; Ezzati *et al.*, 2002; Franklin et Wong, 2002; Sever *et al.*, 2003; Staessen *et al.*, 2003).

Dans son sixième rapport, le *Joint National Committee* (1997) propose une nouvelle classification en fonction des chiffres tensionnels (tableau 5.1).

Tableau 5.1. Classification de l'hypertension artérielle en fonction des chiffres tensionnels.

PAS (mmHg)		PAD (mmHg)	Tension
< 120	et	< 80	Optimale
< 130	et	< 85	Normale
130-139	et	85-89	normale « haute »
140-159	ou	90-99	Hypertension stade 1
160-179	ou	100-109	Hypertension stade 2
≥ 180	ou	≥ 110	Hypertension stade 3

PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle diastolique

MESURE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

(Denolle, 1996; Mallion, 1999)

Méthode auscultatoire avec manomètre à mercure

La PA est sujette à des fluctuations. Elle est plus élevée pendant l'état de veille que durant le sommeil (cycle nyctéméral) et s'élève au cours de l'effort, à la fatigue, lors d'émotions, etc. Ces fluctuations expliquent l'importance des conditions de sa détermination.

Les recommandations de la Société française d'HTA sont les suivantes :

- le sujet doit être détendu, en position couchée ou assise, le dos bien calé, depuis au moins 5 min ;

- son bras doit être détendu et positionné, soutenu si nécessaire, à la hauteur du cœur ;
- il doit être dans un environnement calme et en dehors d'une exposition au froid ;
- sa vessie doit avoir été vidée ;
- il ne doit pas avoir pris de caféine ni avoir fumé dans les 30 min précédant la mesure ;
- le matériel doit être validé (sphygmomanomètre à mercure) selon des procédés parfaitement standardisés ;
- la mesure doit être effectuée en position couchée, puis debout pour rechercher une hypotension orthostatique spontanée ;
- elle doit être effectuée aux deux bras pour déceler une éventuelle asymétrie tensionnelle ;
- le nombre recommandé de mesures est de deux par consultation au moins, à refaire au cours de trois consultations effectuées sur 3 à 6 mois. Ceci permet de s'assurer de la « permanence » de l'HTA.

À côté des fluctuations de la PA citées précédemment, il existe une élévation des chiffres tensionnelles liée au stress provoqué par l'intervention du médecin. Ce phénomène désigné par le terme d'effet « blouse blanche » ou, par l'OMS, d'« hypertension de consultation isolée » met en évidence l'intérêt de l'« automesure » et de la « mesure ambulatoire de la pression artérielle » (MAPA).

Mesure ambulatoire de la pression artérielle

Cette approche qui ne doit jamais être réalisée en première intention est fiable lorsqu'un certain nombre de conditions sont réunies (O'Brien *et al.*, 2001 ; O'Brien *et al.*, 2003).

► Préalable patient

Sa parfaite compréhension de la méthode et son adhésion sont indispensables à l'obtention d'un enregistrement de qualité. Il doit respecter ses conditions habituelles de vie, ses activités quotidiennes et, outre les mesures de base, déclencher une mesure à des moments très précis et en présence de symptômes. La tenue du journal d'activités doit être rigoureuse et fidèle à la réalité.

► Préalable médecin

Les explications qu'il doit fournir au malade sont d'une importance capitale. Il lui remettra le journal d'activités en insistant sur son utilité pour l'interprétation des mesures. L'intervalle des mesures programmées par le médecin doit être conforme aux recommandations, soit 1 mesure toutes les 15 min pendant 24 h ou 1 mesure toutes les 15 min dans la journée et 1 mesure toutes les 30 min la nuit. Enfin, une mesure déclenchée par le malade en présence du médecin permettra de s'assurer de la bonne compréhension de la méthode.

► Préalable technique

L'appareil utilisé doit être validé, avec des caractéristiques techniques répondant à la procédure d'homologation. Son étalonnage reste cependant impératif par rapport à la référence, c'est-à-dire la méthode auscultatoire avec manomètre

à mercure. L'emploi d'un brassard d'une taille adaptée à la circonférence du bras conditionne la fiabilité des mesures.

Ces mesures permettent d'avoir un chronogramme sur 24 h et d'obtenir la PA moyenne sur 24 h, les moyennes de jour et de nuit, ainsi que le nombre de valeurs supérieures à une valeur définie à l'avance. Ces données seront interprétées au vu du journal d'activités et en se référant aux populations publiées dans la littérature. Les valeurs « normales » de l'« automesure » ou de la MAPA sont plus basses que celles de la méthode de référence du cabinet du médecin : 135-85 mmHg.

La MAPA présente des intérêts :

- 1. diagnostics.** Elle permet de s'assurer de la réalité de l'HTA et aide à rechercher d'éventuelles poussées tensionnelles ;
- 2. pronostiques.** En effet, les malades sujets à « hypertension clinique isolée » pourraient avoir un risque cardiovasculaire plus élevé que les sujets normotendus. Il convient par conséquent de les surveiller très régulièrement et de les inciter à suivre les règles hygiéno-diététiques. Les valeurs de la fréquence cardiaque peuvent être appréhendées tout au long du nyctémère. Or, il existe une corrélation entre fréquence cardiaque et morbi-mortalité coronarienne (Jobbe Duval, 1996) ;
- 3. thérapeutiques.** La MAPA permet de s'assurer, en cas de doute sur les valeurs de repos après traitement, d'une couverture sur tout le nyctémère et de vérifier, devant une HTA apparemment réfractaire, qu'il ne s'agit pas d'un biais lié à un effet clinique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Systèmes régulateurs de la pression artérielle

La pression artérielle (PA) se définit comme le produit du débit cardiaque (D) par les résistances périphériques (RP) : $PA = D \times RP$ (Gilgenkrantz, 1987).

Par conséquent, son élévation peut résulter :

- d'une augmentation de D, elle-même consécutive à une augmentation de la fréquence cardiaque ou à une augmentation du volume sanguin ;
- d'une augmentation des RP, consécutive à un phénomène de vasoconstriction.

Causes de l'hypertension artérielle

(Chamontin, 1997)

► Hypertension artérielle essentielle

Chez l'adulte, dans plus de 90 % des cas, la cause de l'hypertension artérielle (HTA) est inconnue. Il s'agit alors d'une maladie familiale plurifactorielle associée, dans certaines populations, à des allèles particuliers de gènes intervenant dans la régulation de la PA (Jeunemaitre, 1996 ; Joly, 1999). Par ailleurs, quel que soit le débit cardiaque dans l'HTA essentielle, la résistance périphérique est plus élevée que celle d'un sujet normal.

Chez l'enfant, l'HTA essentielle est très rare.

► Hypertension artérielle secondaire

Dans moins de 10 % des cas, une cause peut être retrouvée, telle que :

- une coarctation aortique (rétrécissement congénital de l'aorte après le départ de la sous-clavière gauche). Dans ce cas, l'HTA est limitée aux membres supérieurs ;
- une sténose de l'artère rénale avec hypersécrétion de rénine par le rein ischémié (HTA réno-vasculaire) ;
- une tumeur surrénale sécrétante de catécholamines dans le phéochromocytome (tumeur médullosurrénale), de cortisol dans le syndrome de Cushing ou d'aldostérone dans le syndrome de Conn.

Chez l'enfant, les proportions sont inversées : l'HTA est secondaire dans 95 % des cas.

► HTA d'origine iatrogène

La consommation chronique de certaines substances peut induire une HTA et/ou la rendre réfractaire au traitement. C'est le cas de la réglisse, des vasoconstricteurs nasaux, des AINS, des antiglaucomateux analogues de la PGF α 2 tels que le latanoprost (LRP, 2000) et de la contraception œstro-progestative. L'érythropoïétine chez l'hémodialysé et la ciclosporine chez le transplanté peuvent également générer une HTA (Chanmontin, 1997 ; Julien, 1997).

Conséquences de l'hypertension artérielle

L'HTA accélère l'évolution de l'athérosclérose des coronaires mais aussi des artères cérébrales (Herpin, 1999 ; Laurent, 1999).

Elle est à l'origine de complications mécaniques pouvant être responsables, à terme :

- d'une insuffisance ventriculaire gauche en raison de l'augmentation chronique de la postcharge. Bien mieux que l'ECG, l'échographie cardiaque permet dans le cas d'une HTA déjà sévère, de mettre en évidence un retentissement cardiaque débutant sous la forme d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Cette augmentation de la masse ventriculaire gauche est un paramètre pronostique essentiel, proposé comme critère intermédiaire de jugement dans les études épidémiologiques et thérapeutiques de l'HTA ;
- d'une hémorragie cérébrale à la suite de la constitution de dilatations anévrismales des artéioles cérébrales ;
- d'une hémorragie rétinienne observable au fond d'œil et qui permet d'apprécier la gravité du retentissement de l'HTA ;
- d'une insuffisance rénale (Fauvel, 2001) en raison d'une vasoconstriction des artéioles préglomérulaires, avec détérioration progressive de la fonction glomérulaire.

Préalables à la thérapeutique

Un examen minutieux est indispensable afin :

- d'affirmer la permanence, donc la réalité de l'HTA et d'en déterminer la sévérité (importance des conditions de mesure) ;

- d’apprécier les facteurs de risques cardiovasculaires associés (tabagisme (Primates *et al.*, 2001), dyslipidémies, diabète [Cambou, 1999], âge > 60 ans, sexe masculin, ménopause, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, etc.);
- d’évaluer son retentissement sur le plan neurologique (accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires), rénal (néphropathies), cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, angor ou antécédent d’infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire), vasculaire (artériopathies périphériques) et ophtalmologique (rétinopathies, etc.);
- d’en déterminer enfin la cause, sauf s’il s’agit d’un enfant, auquel cas cette recherche ne doit pas être différée.

MÉDICAMENTS DISPONIBLES

(Thériaque, 2007; Vidal, 2007; Oates, 1998; Waeber, 1998)

Diurétiques (tableau 5.2)

En augmentant la perte hydrosodée, les diurétiques (Gosse *et al.*, 2000; Hansson *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 2000; Wing *et al.*, 2003) diminuent le volume sanguin et de ce fait réduisent le débit dans l’équation : $PA = D \times RP$. Cependant, au long cours, l’effet hypotenseur est dû à une diminution des RP (Oates, 1999).

La réabsorption de Na et Cl est réduite au niveau de l’anse de Henle par les diurétiques de l’anse et au niveau du segment cortical de dilution par les diurétiques thiazidiques. L’aldostérone agit sur le tube distal et le tube collecteur en favorisant l’excrétion du K contre une réabsorption de Na. Les antialdostérone contrecarrent ce phénomène.

L’amiloride et le triamterène sont également diurétiques et épargneurs potassiques mais leur action est indépendante de l’aldostérone.

β-bloquants (tableau 5.3)

Les bêtabloquants (Hansson *et al.*, 2000; Dahlöf *et al.*, 2002) agissent au niveau du cœur et de la médullosurrénale. Les récepteurs β1-adrénergiques sont majoritaires au niveau cardiaque tandis que les récepteurs β2-prédominent au niveau vasculaire et bronchique.

La noradrénaline libérée consécutivement à l’excitation des nerfs sympathiques augmente la fréquence cardiaque. L’influx sympathique libère, au niveau de la médullosurrénale, de l’adrénaline et de la noradrénaline. Le rythme cardiaque déjà élevé est alors entretenu par l’adrénaline, suite à sa liaison aux récepteurs β1 et par la noradrénaline qui, elle, se lie aux récepteurs β2.

Les β-bloquants diminuent donc la même composante D dans l’équation régissant la PA. Ce blocage n’étant cependant pas toujours complet, l’existence de deux sous-types de récepteurs β1 et β2 introduit la notion de sélectivité. Par ailleurs, l’activation des récepteurs β-adrénergiques stimule la sécrétion de rénine (Waeber, 1999).

Inhibiteurs de l’enzyme de conversion (tableau 5.4)

Les IEC (Agodoa *et al.*, 2001; BPLTTC, 2000; Gosse *et al.*, 2000; Devereux *et al.*, 2001; Progress CSG, 2001; Zanchetti *et al.*, 2001; Cuspidi *et al.*, 2002; Kjeldsen *et al.*, 2002; Wing, 2003; Zanchetti *et al.*, 2003) agissent sur les vaisseaux et exercent un effet vasodilatateur.

La rénine libérée dans le sang par l’appareil juxta-glomulaire du rein est une enzyme transformant l’angiotensinogène en angiotensine I, laquelle sera, à son tour, transformée en angiotensine II grâce à l’action de l’enzyme de conversion. Cette dernière dégrade par ailleurs la bradykinine qui ne peut plus exercer sa puissante action vasodilatatrice. L’angiotensine II synthétisée exerce une action vasoconstrictrice prononcée d’une part et déclenche la sécrétion d’aldostérone d’autre part.

Les IEC baissent par conséquent la PA en diminuant les résistances périphériques mais aussi, dans un deuxième temps, la volémie.

Antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) (tableau 5.5)

Les ARA II (Brenner, 2001; Malmqvist, 2001; Dahlöf *et al.*, 2002; Devereux *et al.*, 2002) agissent sur la même composante, RP, de l’équation régissant la PA mais leur niveau d’action se situe en aval de celui des IEC (Mounier-Véhier, 2001). En effet, ils empêchent l’angiotensine II synthétisée de se lier à ses récepteurs.

Inhibiteurs calciques (tableau 5.6)

Les inhibiteurs calciques (BPLTTC, 2000; Brown *et al.*, 2000; Hansson *et al.*, 2000; Agodoa *et al.*, 2001; Devereux *et al.*, 2001; Zanchetti *et al.*, 2001; ALLHAT, 2002; Lindholm *et al.*, 2002) agissent sur les vaisseaux (les inhibiteurs calciques ayant cette sélectivité vasculaire sont les plus intéressants dans le traitement de l’HTA).

La présence de calcium libre à l’intérieur de la cellule musculaire lisse, vasculaire en particulier, est nécessaire à sa contraction. Ces médicaments, en agissant sur les canaux calciques lents, empêchent l’entrée de cet élément dans la cellule. Ils diminuent donc la variable « résistances périphériques » (RP) de l’équation $PA = D \times RP$.

α-bloquants (tableau 5.7)

L’antagonisme sélectif exercé par ces médicaments au niveau des récepteurs α1-adrénergiques entraîne une vasodilatation et, de ce fait, une baisse des résistances périphériques

Antihypertenseurs d’action centrale (tableau 5.8)

L’activité de ces principes actifs résulte d’une inhibition (directe dans le cas de la clonidine, la guanfacine, la rilménidine et la moxonidine ou *via* un métabolite dans le cas du méthylidopa) du système sympathique au niveau central.

5. Traitement de l'hypertension artérielle

Tableau 5.2. Diurétiques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Diurétiques hypokaliémisants			
<i>Diurétiques de l'anse</i>			
bumétanide	Burinex	Comprimé sécable	1 et 5 mg
		Solution injectable IV	2 mg/4 mL
pirétanide	Eurélix	Gélule gastrorésistante	6 mg
furosémide	Furosémide (Arrow, Biogaran, EG, GNR, Merck, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Winthrop), Lasilix Furosémide (LAV, Renaudin), Lasilix, Furosémide Renaudin, Lasilix spécial, Lasilix spécial Lasilix retard Lasilix	Comprimé sécable Solution injectable IM, IV Solution injectable Comprimé Gélule LP Solution buvable	20 et 40 mg 20 mg/2 mL 250 mg/25 mL 500 mg 60 mg 10 mg/mL
<i>Diurétiques thiazidiques</i>			
xipamide	Lumitens	Comprimé sécable	20 mg
hydrochlorothiazide	Esidrex	Comprimé sécable	25 mg
indapamide	Fludex, Indapamide (Biogaran, Merck) Fludex	Comprimé enrobé Comprimé enrobé LP	2,5 mg 1,5 mg
ciclétanine	Tenstaten	Gélule	50 mg
Diurétiques épargneurs de potassium			
<i>Antialdostérone</i>			
spironolactone	Aldactone Practon Spironolactone AP-HP Spironolactone (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Winthrop), Flumach Spiroctan Spironone	Comprimé enrobé sécable Comprimé Gélule Comprimé Comprimé enrobé Gélule Comprimé enrobé	25, 50 et 75 mg 50 mg 2,5 et 5 mg 50 et 75 mg 50 et 75 mg 50 et 75 mg 75 mg
canrénoate de K	Soludactone	Poudre pour solution injectable	100 et 200 mg
<i>Pseudo-antialdostérone</i>			
amiloride	Modamide	Comprimé	5 mg
Diurétiques associés entre eux			
altizide spironolactone	Aldactazine, Altizide spironolactone (Arrow, BGA, EG, Irex, Ivax, RPG, Merck, SDZ, Teva) Practazin, Prinactizide	Comprimé	15 mg 25 mg
hydrochlorothiazide amiloride	Amiloride hydrochlorothiazide (RPG, Teva), Modurétic	Comprimé sécable	50 mg 5 mg
méthyclothiazide triamtérène	Isobar	Comprimé sécable	5 mg 150 mg
hydrochlorothiazide triamtérène	Prestole	Gélule	25 mg 50 mg
furosémide spironolactone	Aldalix	Gélule	20 mg 50 mg
furosémide amiloride	Logirène	Comprimé sécable	40 mg 5 mg

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Tableau 5.3. β -bloquants utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
acébutolol	Acébutolol (Alter, Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Winthrop, ZydusNC) Sectral	Comprimé Comprimé enrobé Solution buvable	200 et 400 mg 200 et 400 mg 40 mg/mL
tertatolol	Artex	Comprimé enrobé sécable	5 mg
aténolol	Aténolol (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Irex, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Winthrop, Zydus) Bétatop Ténormine	Comprimé Comprimé enrobé Comprimé enrobé	50 et 100 mg 50 et 100 mg 50 et 100 mg
propranolol	Avlocardyl, Propranolol Avlocardyl LP, Propranolol LP Hémipralon	Comprimé sécable Gélule LP Gélule LP	40 mg 160 mg 80 mg
céliprolol	Céliprolol (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Winthrop, Zydus) Célectol	Comprimé Comprimé enrobé sécable	200 mg 200 mg
nadolol	Corgard	Comprimé sécable	80 mg
bisoprolol	Bisoprolol (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, GNR, Hexal, Irex, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Teva, Zydus) Défentiel, Soprol	Comprimé Comprimé enrobé sécable	5 et 10 mg 10 mg
bétaxolol	Kerlone	Comprimé enrobé sécable	20 mg
métoprolol	Lopressor Lopressor, Séloken Métoprolol (G Gam, RPG), Séloken	Comprimé enrobé sécable Comprimé enrobé sécable LP Comprimé sécable	100 mg 200 mg 50 ou 100 mg
cartéolol	Mikélan	Comprimé sécable	20 mg
timolol	Timacor	Comprimé Sécable	10 mg
labétalol	Trandate	Comprimé enrobé sécable Solution injectable IV (RSH)	200 mg 100 mg/20 mL
oxprénolol	Trasicor Trasicor retard	Comprimé enrobé sécable Comprimé enrobé LP	80 mg 160 mg
pindolol	Visken	Comprimé	5 et 15 mg
nébivolol	Nebilox, Témérit	Comprimé sécable	5 mg

Tableau 5.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
quinapril	Acuitel, Korec	Comprimé enrobé sécable	5 et 20 mg
bénazépril	Briem, Cibacène	Comprimé enrobé	5 et 10 mg
captopril	Captopril (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop, Zydus) Capoten (en ATU) Captoplane, Lopril	Comprimé Solution buvable Comprimé sécable Comprimé sécable	12,5, 25 et 50 mg 5 mg/5 mL 25 et 50 mg 25 et 50 mg
périndopril	Coversyl	Comprimé sécable	2 et 4 mg
fosinopril	Fosinopril (Merck, Teva) Fozitec	Comprimé Comprimé sécable	10 et 20 mg 10 mg

5. Traitement de l'hypertension artérielle

Tableau 5.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. (Suite)

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
trandolapril	<i>Gopten, Odrik</i>	Gélule	0,5, 2 et 4 mg
cilazapril	<i>Justor</i>	Comprimé enrobé sécable	0,5 et 1 et 2,5 mg
lisinopril	<i>Lisinopril (Arrow, BGA, EG, G Gam, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva)</i> <i>Prinivil, Zestril</i>	Comprimé Comprimé sécable	5 et 20 mg 5 et 20 mg
énalapril	<i>Enalapril (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Qualimed, Ratio, RPG, Sandoz, Teva, Winthrop, Zydus)</i> <i>Rénitec</i>	Comprimé Comprimé sécable	5 et 20 mg 5 et 20 mg
ramipril	<i>Ramipril (Alter, Arrow, Biogaran, Bouchara, EG, Merck, Qualimed, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop, Zydus, Triatec)</i> <i>Triatekit</i>	Comprimé ou gélule Comprimé bisécable	1,25, 2,5, 5 et 10 mg 2,5, 5 et 10 mg
moexipril	<i>Moex</i>	Comprimé enrobé sécable	7,5 et 15 mg
imidapril	<i>Tanatril</i>	Comprimé sécable	5 et 10 mg
zofénopril	<i>Zofényl</i>	Comprimé pelliculé	15 et 30 mg

Tableau 5.5. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
losartan	<i>Cozaar</i>	Comprimé enrobé sécable	10 et 50 mg
irbésartan	<i>Aprovel</i>	Comprimé (possibilité de délivrance à l'unité)	75, 150 et 300 mg
candésartan	<i>Atacand, Kenzen</i>	Comprimé sécable	4, 8 et 16 mg
valsartan	<i>Tareg, Nisis</i>	Comprimé	40, 80 et 160 mg
telmisartan	<i>Pritor, Micardis</i>	Comprimé	20, 40 et 80 mg
éprosartan	<i>Teveten</i>	Comprimé pelliculé	300 mg
olmésartan	<i>Alteis</i> <i>Olmetec</i>	Comprimé pelliculé	10, 20 et 40 mg

Tableau 5.6. Inhibiteurs calciques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
nifédipine	<i>Adalate, Nifédipine (Arrow, G Gam, Merck, RPG, RTP, Teva)</i> <i>Aprical Losung (ATU)</i> <i>Chrono Adalate LP</i> <i>Nifédirex LP</i>	Comprimé LP Solution buvable Comprimé osmotique adulte Gélule LP	20 mg et 30 mg 20 mg/mL 30 mg 20 mg
amlodipine	<i>Amlor</i>	Gélule	5 et 10 mg
nitrendipine	<i>Baypress, Nidrel</i> <i>Nitrendipine (Merck, Teva)</i>	Comprimé Comprimé	10 et 20 mg
lacidipine	<i>Caldine</i>	Comprimé enrobé Comprimé enrobé sécable	2 mg 4 mg
diltiazem	<i>Deltazen LP, Diacor, Dilrène LP, Diltiazem LP (Biogaran, RG, G Gam, Ivax, Merck, RPG, Sandoz, Teva)</i> <i>Mono-Tildiem</i>	Gélule LP Gélule LP	300 mg 200 et 300 mg
félodipine	<i>Flodil</i>	Comprimé enrobé LP	5 mg

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Tableau 5.6. Inhibiteurs calciques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. (Suite)

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
isradipine	<i>Icaz</i>	Gélule LP adulte	2,5 et 5 mg
vérapamil	<i>Isoptine LP</i>	Comprimé enrobé sécable LP	120 et 240 mg
	<i>Vérapamil (BGA, EG, G Gam, Ivax, Merck, Ratiopharm, Sandoz, Teva)</i>	Gélule Comprimé, comprimé LP ou gélule LP	120 mg 120 et 240 mg
nicardipine	<i>Loxen</i>	Comprimé sécable	20 mg
	<i>Loxen LP</i>	Solution injectable pour perfusion Gélule LP	10 mg/10 mL 50 mg
lercanidipine	<i>Zanidip, Lercan</i>	Comprimé pelliculé sécable	10 et 20 mg
manidipine	<i>Iperten</i>	Comprimé	10 et 20 mg

Tableau 5.7. α -bloquants utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
prazosine	<i>Alpress LP</i>	Comprimé osmotique	2,5 et 5 mg
	<i>Minipress</i>	Comprimé sécable	1 et 5 mg
urapidil	<i>Eupressyl, Médiatensyl</i>	Gélule	30 et 60 mg
		Solution injectable par perfusion	25 mg/5 mL et 50 mg/10 mL

Tableau 5.8. Antihypertenseurs d'action centrale.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
clonidine	<i>Catapressan</i>	Comprimé sécable solution injectable IV, IM par perfusion	0,15 mg 0,15 mg/mL
	<i>Clonidine RPG</i>	Comprimé sécable	0,15 mg
guanfacine	<i>Estulic</i>	Comprimé sécable	2 mg
rilménidine	<i>Hypérium</i>	Comprimé	1 mg
	<i>Rilménidine (Biogaran, Mexic, Ratiopharm)</i>	Comprimé	1 mg
méthylodopa	<i>Aldomet</i>	Comprimé enrobé	250, 500 mg
	<i>Méthylodopa MSD</i>	Solution pour perfusion IV Comprimé enrobé	250 mg/5 mL 250, 500 mg
moxonidine	<i>Physiotens</i>	Comprimé enrobé	0,2-0,4 mg

Vasodilatateurs musculotropes (tableau 5.9)

La dihydralazine agit directement sur la musculature lisse des petites artères et des artéioles en diminuant leur tonus. Le minoxidil et le diazoxide agissent de même en ouvrant les canaux potassiques, ce qui induit une perte de potassium par la cellule musculaire. Le nitroprussiate de sodium est à la fois vasodilatateur artériel et veineux via une production d'oxyde nitrique (NO).

Bithérapies fixes (tableau 5.10)

Les associations de principes actifs, à posologies réduites, au sein d'un même médicament développent, sinon une synergie d'action, au moins un effet additif justifiant l'utilisation de certaines d'entre elles en première intention.

Tableau 5.9. Antihypertenseurs vasodilatateurs musculotropes.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
dihydralazine	<i>Népressol</i>	Poudre pour solution injectable IV	25 mg/2 mL
minoxidil	<i>Lonoten</i>	Comprimé sécable	5, 10 mg
nitroprussiate de sodium	<i>Nitriate</i>	Poudre et solvant pour solution et perfusion IV	50 mg/4 mL

Tableau 5.10. Associations d'anti-HTA à faibles doses.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
IEC diurétiques			
quinapril hydrochlorothiazide	<i>Acuilix</i> <i>Koretic</i>	Comprimé enrobé sécable	20 mg 12,5 mg
bénazépril hydrochlorothiazide	<i>Briazide</i> <i>Cibadrex</i>	Comprimé enrobé sécable	10 mg 12,5 mg
captopril hydrochlorothiazide	<i>Captéa</i> , <i>Captopril hydrochlorothiazide</i> (Arrow, BGA, GNR, Merck, Quali, RTP) <i>Ecazide</i>	Comprimé sécable	50 mg 25 mg
énalapril hydrochlorothiazide	<i>Corénitec</i> , <i>Enalapril hydrochlorothiazide</i> (Arrow, BGA, Merck, Quali, RPG, RTP, SDZ)	Comprimé sécable	20 mg 12,5 mg
fosinopril hydrochlorothiazide	<i>Fozirétic</i>	Comprimé sécable	20 mg 12,5 mg
ramipril hydrochlorothiazide	<i>Cotriatec</i>	Comprimé	5 mg 12,5 mg
quinapril hydrochlorothiazide	<i>Korétic</i>	Comprimé sécable	20 mg 12,5 mg
périndopril indapamide	<i>Prétérax</i> <i>Biprétérax</i>	Comprimé sécable	2 mg - 0,625 mg 4 mg - 1,25 mg
lisinopril hydrochlorothiazide	<i>Lisinopril hydrochlorothiazide</i> (Arrow, BGA, EG, Merck, Qualimed, RTP, Sandoz, Teva, Winthrop), <i>Prinzide</i> <i>Zestorétic</i>	Comprimé sécable	20 mg 12,5 mg
zofényl hydrochlorothiazide	<i>Zonénylduo</i>	Comprimé	30 mg 12,5 mg
ARA II diurétiques			
losartan hydrochlorothiazide	<i>Hyzaar</i> <i>Fortzaar</i>	Comprimé enrobé	50 mg/12,5 mg 100 mg/25 mg
valsartan hydrochlorothiazide	<i>Cotareg</i> , <i>Nisisco</i>	Comprimé enrobé	80 mg/12,5 mg 160 mg/12,5 mg ou 25 mg
ibésartan hydrochlorothiazide	<i>Coaprovel</i>	Comprimé (possibilité de délivrance unitaire)	150 et 300 mg 12,5 mg
candésartan hydrochlorothiazide	<i>Cokenzen</i> <i>Hytacand</i>	Comprimé	8 ou 16 mg 12,5 mg
telmisartan hydrochlorothiazide	<i>Micardisplus</i> , <i>Pritorplus</i>	Comprimé	40 ou 80 mg 12,5 mg

Tableau 5.10. Associations d'anti-HTA à faibles doses. (Suite)

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
β-bloquants diurétiques			
métoprolol chlortalidone	<i>Logroton</i>	Comprimé enrobé sécable	200 mg 25 mg
timolol amiloride	<i>Moducren</i>	Comprimé sécable	10 mg 2,5 mg
aténolol chlortalidone	<i>Ténorétic</i>	Comprimé pelliculé	50 mg 12,5 mg
oxprénolol chlortalidone	<i>Trasitensine</i>	Comprimé enrobé	160 mg 20 mg
pindolol clopamide	<i>Viskaldix</i>	Comprimé	10 mg 5 mg
bisoprolol hydrochlorothiazide	<i>Lod</i> <i>Wy tens</i>	Comprimé	2,5, 5 ou 10 mg 6,25 mg
Inhibiteur de l'enzyme de conversion + inhibiteur calcique			
trandolapril vérapamil	<i>Tarka LP</i>		2 mg 180 mg
β-bloquant + inhibiteur calcique dihydropyridine			
aténolol nifédipine	<i>Béta-adalate</i> <i>Ténordate</i>	Gélule	50 mg 20 mg
métoprolol félodipine	<i>Logimax</i>	Comprimé enrobé LP	50 mg 5 mg
Sympatholytique périphérique + diurétique			
réserpine bendrofluméthiazide	<i>Tensionorme</i>	Comprimé sécable	0,1 mg 2,5 mg

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

PRINCIPES DE BASE ET GÉNÉRALITÉS

Principes de base

L'efficacité de l'organisation des soins prévaut sur la performance intrinsèque des molécules antihypertensives (Safar, 2000).

Le principe de base du traitement repose sur les points suivants (Chalmers, 1999 ; Gilgenkrantz, 1987 ; JNC, 1997 ; Vallée, 1999) :

- la PAS comme la PAD sont des critères à prendre en considération dans la prise en charge de l'HTA ;
- les mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en œuvre dès les valeurs tensionnelles « normales hautes » ;
- il y a urgence à traiter une HTA sévère ou maligne ;
- dans les autres formes, il est nécessaire d'avoir une période d'évaluation et/ou d'observation avant de proposer un traitement médicamenteux ;

- les objectifs tensionnels sont plus bas dès lors qu'il existe un diabète ou une néphropathie associés (Estacio *et al.*, 2000 ; Brenner *et al.*, 2001 ; Wright, 2002) ;
- il est bénéfique de traiter l'HTA du sujet âgé ;
- une évaluation globale du risque cardiovasculaire permet d'orienter au mieux le traitement. Elle repose sur la détermination des chiffres tensionnels, l'évaluation du retentissement organique et/ou cardiovasculaire de l'HTA ainsi que sur la recherche des autres facteurs de risque associés (Vallée, 1999 ; Zanchetti *et al.*, 2002).

Le sixième rapport du *Joint National Committee* propose une classification des patients en trois groupes (A, B et C) en fonction des autres facteurs de risque associés à l'HTA et des éventuelles lésions organiques et/ou cardiovasculaires (tableau 5.11).

Le risque s'élève lorsqu'on passe du groupe A au groupe C et, la seule existence d'un diabète ou d'un retentissement de l'HTA, classe d'emblée le patient dans le groupe à plus haut risque C.

Tableau 5.11. Classifications des hypertendus.

Facteurs de risque	Retentissements organiques et/ou cardiovasculaires	Groupes
–	–	A
+ (diabète exclu)	–	B
Diabète	–	C
Diabète + autres facteurs de risque	–	
–	+	
Facteurs de risque autres que diabète	+	
Diabète	+	

Tableau 5.12. Stratégie thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels et de la classification des hypertendus.

Catégories tensionnelles (PAS/PAD en mmHg)	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Normale haute 130-139/85-89	Mesures hygiéno-diététiques	Mesures hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux
Stade 1 140-159/90-99	Mesures hygiéno-diététiques jusqu'à 12 mois	Mesures hygiéno-diététiques Jusqu'à 6 mois	
Stades 2 et 3 II 160/II 100	Traitement médicamenteux		

Ces modifications du mode de vie doivent être d'emblée associées à un traitement médicamenteux :

- à partir du stade 2 de l'HTA, même en l'absence de tout facteur de risque associé et en dehors de tout retentissement organique ou cardiovasculaire objectivé ;
- chez les patients du groupe C (ayant une lésion des organes cibles et/ou une maladie cardiovasculaire clinique et/ou diabétique), même avec des valeurs tensionnelles normales.

Règles hygiéno-diététiques

(Anaes, 1997 ; LRP, 2001)

Elles comprennent :

- une réduction pondérale en cas d'obésité ;
- une limitation de la consommation d'alcool à 30 mL d'éthanol/jour soit 2 verres et demi de vin à 12° pour un homme et un verre et demi chez la femme ;
- un arrêt du tabagisme (Anonyme, 2000 ; Tonstad *et al.*, 2003) ;
- un exercice physique (Fagard, 2001) régulier : 30 à 45 min/jour ou, au moins, 3 fois par semaine ;
- une limitation de la consommation de sodium (Sacks *et al.*, 2001) à un équivalent de 6 g de NaCl/jour. Cette mesure permet de réduire la PAD de 5 mmHg ;
- une limitation de la consommation de lipides saturés et de cholestérol ;

Stratégie thérapeutique

Elle est déterminée en croisant les chiffres tensionnels avec le groupe auquel appartient le malade (tableau 5.12). Ainsi, les mesures hygiéno-diététiques peuvent permettre de rendre « optimale » une tension « normale haute » chez les sujets des groupes A et B.

Dans l'HTA de stade 1, ces mêmes règles constituent la première étape du traitement. La tentative d'optimisation tensionnelle par la mise en œuvre de ces mesures peut durer jusqu'à 12 mois chez les sujets du groupe A alors qu'elle ne doit pas excéder 6 mois pour un malade du groupe B.

- une alimentation riche en potassium, calcium et en magnésium.

La DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) propose d'associer au long cours la réduction de consommation de sel à un protocole diététique riche en fibres et appauvri en graisse (Sacks, 2001).

Traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle essentielle

La monothérapie reste recommandée en première intention. Sur le critère d'efficacité « normalisation tensionnelle », aucune classe thérapeutique ne s'est révélée supérieure à une autre et la possibilité d'utiliser les principales classes d'antihypertenseurs : diurétiques, β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du calcium, antagonistes de l'angiotensine II, α -bloquants, en première intention, semble actuellement admise (Chalmers, 1999 ; OMS, 1996 ; Girerd, 2000). Il faut noter que, pour des raisons de tolérance, ce n'est pas le cas des anti-HTA d'action centrale (Mourad, 1999).

Bien que certains auteurs (Safar, 2001) déplorent le manque d'étude physiopathologique de fond sur les diurétiques, ces derniers sont, avec les β -bloquants, à préférer en cas d'HTA non compliquée. En effet, ils représentent, du fait du plus grand recul, la stratégie ayant le plus haut niveau de preuve d'un bénéfice sur la morbi-mortalité

(LRP, 1999 ; Gueyffier, 1999 ; Vallée, 1999). En revanche, lorsque d'autres pathologies sont associées à l'HTA, d'autres classes d'antihypertenseurs peuvent être préférées en première intention.

Il est également possible d'utiliser, en première intention, des associations de principes actifs à faibles doses, donc les bithérapies fixes (Bobrie, 1998 ; JNC, 1997).

POUSSÉES HYPERTENSIVES AIGÜES ET HTA SÉVÈRES

(Le Roux, 2000)

Les crises aiguës hypertensives surviennent chez des hypertendus connus dans 9 cas sur 10. C'est plus le retentissement viscéral de l'hypertension, que la valeur absolue des chiffres tensionnels qui rend urgente la prise en charge : apparition ou aggravation d'une atteinte des organes cibles (cœur, rein, cerveau). On parle d'HTA maligne en présence d'une atteinte multiviscérale rapidement progressive, objectivée sur fond d'œil.

La pré-éclampsie constitue également une urgence hypertensive chez la femme enceinte.

L'existence d'un retentissement viscéral impose une baisse urgente mais progressive des chiffres tensionnels. Cet objectif nécessite une prise en charge en milieu spécialisé, avec recours à des formes injectables, sous surveillance stricte.

L'administration intraveineuse en continu au pousse-seringue électrique est souvent préférable car elle permet de limiter les « à-coups » tensionnels. Dans ce cas, le débit de perfusion est réglé en fonction des chiffres de pression artérielle.

Ce « monitoring » tensionnel permet d'adapter en permanence la posologie de médicament tel que le nitroprusiate de sodium, vasodilatateur à la fois artériel et veineux, utilisé en perfusion en continu en particulier en cas d'HTA maligne associée à une déshydratation.

Si l'administration est réalisée en discontinu, l'utilisation de médicaments injectables ayant un représentant oral est préférée. Il s'agit entre autres d'inhibiteur calcique tel que la nicardipine ou d'un alpha-bloquant comme l'urapidil. Dans ces cas, l'injection médicamenteuse est associée à une prise systématique de la pression artérielle toutes les trois ou quatre heures en se fixant une valeur limite à ne pas dépasser. En cas d'échec, une injection supplémentaire est effectuée. Si le résultat est favorable, une abstention thérapeutique s'impose et le même raisonnement est appliqué à la prise tensionnelle suivante.

Parallèlement, un traitement *per os* est initié pour prendre le relais.

TRAITEMENT DE FOND

Actuellement, il n'existe pratiquement pas de facteur prédictif de réponse à une monothérapie (Ruzicka, 2001). Par conséquent, indépendamment des principes de base, à respecter par définition, si l'âge constitue un élément initial d'orientation, c'est ensuite par élimination des classes

thérapeutiques en fonction des autres pathologies dont souffre le malade que le meilleur antihypertenseur sera choisi (Tcherdakoff, 1990 ; Waeber, 1999).

Stratégie selon l'âge

Si, globalement, tous les médicaments donnent des résultats comparables en matière d'efficacité tensionnelle, la tolérance est variable suivant l'âge et le type d'HTA (Gillgenkrantz, 1987).

Tous âges confondus, l'antihypertenseur central et le diurétique sont les médicaments les plus efficaces pour abaisser la PA systolique alors que les antagonistes calciques sont les plus efficaces pour normaliser la PA diastolique.

Sur le plan de la tolérance et au regard des pourcentages d'arrêt de traitement, les antihypertenseurs centraux et les α -bloquants sont les moins bien tolérés alors que les diurétiques à doses modérées donnent le meilleur taux de maintien thérapeutique. Si les sujets jeunes répondent le mieux aux IEC et aux β -bloquants, ces derniers provoquent paradoxalement chez eux, plus d'arrêts de traitement que chez les sujets âgés.

► Chez le sujet âgé

Même après 80 ans, un traitement hypertenseur permet de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque mais pas celui des accidents coronariens ni la mortalité (LRP, 1999).

Il est donc bénéfique de traiter l'HTA du sujet âgé (Belmin, 1999). Toutefois, la prudence s'impose avant d'affirmer le diagnostic d'HTA permanente. Les mécanismes de régulation de la pression artérielle, neurohormonaux en particulier, sont modifiés avec une grande variabilité tensionnelle. D'où la nécessité, encore plus que chez le sujet jeune, de multiplier les mesures de la PA avant de débiter un traitement antihypertenseur.

L'objectif tensionnel ne doit pas être excessif et dépendra du niveau initial de la PA. Une diminution de 20 à 30 mmHg de la PAS est un résultat déjà appréciable.

Bien que le choix du meilleur hypertenseur soit controversé (Belmin et Vallée, 2000), les recommandations donnent la priorité aux β -bloquants et aux diurétiques (LRP, 2000).

L'utilisation de ces deux classes doit cependant s'assortir de prudence car :

- les β -bloquants peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, certains troubles de la conduction et l'artérite ;
- les diurétiques peuvent démasquer une insuffisance rénale et accentuer l'hypotension orthostatique. Par ailleurs, l'hyponatrémie qu'ils induisent peut être à l'origine de troubles neuropsychiques graves.

Or, il s'agit de malade ayant fréquemment une HTA à prédominance systolique et une tendance à l'hypotension orthostatique et à l'hypovolémie. Il peut souffrir d'une insuffisance cardiaque souvent associée à une insuffisance coronarienne. Enfin, une insuffisance rénale n'est pas rare et les artérites des membres inférieurs fréquentes. Aussi, en cas de contre-indications, d'intolérance ou d'échec de ces médicaments, IEC ou inhibiteurs calciques sont utilisables.

Les IEC sont plus efficaces dans la prévention de l'insuffisance cardiaque et de l'infarctus du myocarde. Ils sont bien tolérés à condition de surveiller la fonction rénale et la kaliémie. De leur côté, les inhibiteurs calciques peuvent avoir un effet favorable sur la maladie coronarienne et sur les artères périphériques. Ils ne favorisent pas l'hypotension orthostatique et n'aggravent pas l'insuffisance rénale. Une molécule comme la nitrenpidine est particulièrement efficace en cas d'hypertension artérielle systolique (Tournier, 1998).

En présence d'HTA résistante, ne pas dépasser la bithérapie reste la règle. L'observance thérapeutique doit être vérifiée, la résistance doit être confirmée (par une mesure ambulatoire de la pression artérielle, par exemple) et une HTA secondaire, éliminée.

► Chez l'enfant

La recherche d'une cause est obligatoire. Si la présence d'une HTA essentielle est confirmée, un diurétique ou un β -bloquant peut être proposé.

Stratégie selon la pathologie associée

(Tcherdakoff, 1990 ; Vallée, 1999 ; Millon, 2000)

► Insuffisance cardiaque

Les β -bloquants ne sont pas indiqués dans les insuffisances cardiaques de niveau I et sont contre-indiqués au stade IV non stabilisé ; voir chapitre 7, « Traitement de l'insuffisance cardiaque ». En effet, le débit cardiaque n'est parfois maintenu que par l'action du système sympathique.

Au contraire, l'action des diurétiques permet de diminuer les symptômes de congestion pulmonaire et les œdèmes périphériques.

Les IEC, qui sont aujourd'hui à la base du traitement de l'insuffisance cardiaque, sont particulièrement indiqués. Les inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire permettent de diminuer la postcharge.

La moxonidine, antihypertenseur d'action centrale, augmente le taux de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. Dans certains pays, cette affection constitue une contre-indication de la moxonidine (LRP, 2000).

► Bloc auriculo-ventriculaire

Les β -bloquants peuvent aggraver les troubles du rythme et de la conduction, pathologies les contre-indiquant.

De même, les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque sont déconseillés.

► Cardiomyopathie obstructive

Les β -bloquants constituent des médicaments de choix.

► Maladie coronarienne

La nécessité d'une cardioprotection justifie le recours aux β -bloquants et aux inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque.

► Artériopathies périphériques

En cas d'artérite des membres inférieurs, les β -bloquants, labétalol excepté, sont déconseillés car le blocage des effets vasodilatateurs de l'adrénaline sur les récepteurs β_2

vasculaires peut être nuisible. Le syndrome de Raynaud, *a fortiori*, en constitue une contre-indication.

Dans ce cas, les plus appropriés sont les IEC (sous réserve qu'il n'existe pas de sténose des artères rénales) ainsi que les inhibiteurs calciques.

► Néphropathies (Ruilope et al., 2001)

En présence de syndrome néphrotique avec œdèmes importants, les diurétiques trouvent une bonne indication. S'il existe une insuffisance rénale, les β -bloquants et inhibiteurs calciques à élimination hépatique prédominante ne posent pas de problèmes (sauf s'il existe des métabolites actifs pouvant s'accumuler). Les β -bloquants éliminés par le rein nécessitent pour leur part une adaptation posologique.

Si un IEC est utilisé, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement surveillées, les IEC aggravant l'hyperkaliémie de l'insuffisance rénale.

Chez l'hémodialysé (et si l'HTA est due à la surcharge volémique), un diurétique de l'anse peut convenir. Si des poussées hypertensives surviennent pendant la séance, les IEC sont à préférer du fait de l'implication du système rénine-angiotensine.

Au cours des transplantations, les inhibiteurs calciques et plus particulièrement le diltiazem permettent la réduction du risque d'insuffisance rénale post-transplantation.

Dans l'HTA rénovasculaire, le traitement initial peut comporter, sous-surveillance, un IEC à doses faibles. En cas d'échec, les diurétiques peuvent être utiles dans la mesure où certaines HTA rénovasculaires sur rein unique sont Na-dépendantes. Sinon, les β -bloquants peuvent être intéressants du fait de leur action freinatrice de la libération de rénine et rien n'interdit le recours aux anticalciques.

► Diabète

L'HTA concerne plus d'un diabétique sur deux. Les IEC ont montré un effet particulièrement favorable en cas de néphropathie diabétique (Amar, 2000), tandis qu'un β -bloquant se révèle meilleur en présence d'une insuffisance coronarienne. Les objectifs tensionnels à atteindre, PA < 130/85 mmHg, peuvent faire recourir aux associations et les diurétiques y ont une place privilégiée. Si la fonction rénale est déjà altérée, il s'agira alors de diurétiques de l'anse (Amar, 2000).

► Insuffisance respiratoire chronique

Si le blocage des récepteurs β_2 accentue le bronchospasme, les β_1 -bloquants sélectifs eux aussi, céliprolol excepté, sont contre-indiqués.

► Troubles métaboliques

Du fait de leurs effets indésirables métaboliques en cas de prise au long cours (effets hyperglycémiant, hyperlipémiant et hyperuricémiant), les diurétiques thiazidiques et apparentés sont déconseillés dans ces circonstances.

Le blocage des récepteurs β_2 aggrave l'hypoglycémie. Si les β -bloquants cardiosélectifs n'ont pas cet inconvénient, tous masquent certains signes annonciateurs de la survenue d'une hypoglycémie (palpitations, tachycardie, sueur, etc.). Ceci

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

peut être dangereux chez le patient diabétique traité par insuline, sulfamide ou tout autre antidiabétique hypoglycémiant. Les médicaments « neutres » sur le plan métabolique sont les IEC et les inhibiteurs calciques.

Ces traitements, selon la pathologie associée, sont récapitulés dans le tableau 5.13.

Tableau 5.13. Choix de l'antihypertenseur en fonction de la pathologie associée à l'hypertension.

Pathologies associées		Diurétiques	β-bloquants	IEC et ARA II	Inhibiteurs calciques	α-bloquants
Insuffisance cardiaque		+++	CI (sauf carvedilol et bisoprolol)	+++	++ (à tropisme vasculaire)	++
Bloc auriculo-ventriculaire			CI		(IC à tropisme cardiaque)	
Cardiomyopathie obstructive			+++			
Insuffisance coronarienne			+++	+++	+++	++
Syndrome de Raynaud			CI (sauf labétalol)		++++	
Artérite des membres inférieurs		++	(sauf labétalol)	++	+++	++
Insuffisance respiratoire chronique		++	CI (sauf céliprolol)*	++	++	++
Diabète		±	± (sauf si cardiosélectif)	+++ (IEC)		
Hyperuricémie		CI (thiazidiques et de l'anse)				
Dyslipidémies				+++	+++	+++
Syndrome néphrotique		+++				
Insuffisance rénale			++ si élimination hépatique prédominante + si élimination rénale prédominante avec adaptation posologique	+ si surveillance rénale et de la kaliémie	++ si élimination hépatique prédominante	
Hémodialyse		++ (diurétique de l'anse)		++ (si poussée de la TA pdt la séance)		
Transplantation rénale					+++ ++++ diltiazem	
HTA réno-vasculaire	TTT initial			IEC ++ à faibles doses		
	relais	+ (frénation de la rénine)	+ (si Na-dépendante)		+	
Troubles sexuels			++	+++	+++	++

*Utilisable chez l'asthmatique avec précautions.

Résultats thérapeutiques

Dans les HTA de stade 1, le pourcentage de répondeurs à une monothérapie est de 50 %, et de 70 à 80 % avec deux médicaments, selon les doses. À partir du stade 2 de l'HTA, il est souvent nécessaire de combiner plusieurs médicaments.

Les échecs de la monothérapie peuvent avoir plusieurs causes (Julien, 1997 ; Girerd, 1999, 2001) : un manque d'observance (problème de compréhension de la thérapeutique, troubles de la mémoire, effets indésirables, etc.), des interactions médicamenteuses défavorables, une posologie mal adaptée (forme galénique, voie d'administration, dose par prise, intervalle entre les prises).

En cas d'inefficacité de la monothérapie, l'OMS préconise l'une des trois possibilités suivantes :

- l'augmentation posologique de la monothérapie si elle s'avère inférieure à la posologie usuelle de l'autorisation de mise sur le marché et/ou si la relation dose- effet antihypertenseur de la classe thérapeutique est bien établie ;
- le changement de classe thérapeutique ;
- l'adjonction d'un deuxième antihypertenseur permettant d'atténuer les phénomènes de contre-régulation tout en ayant au minimum un effet additif.

Dans la pratique, l'augmentation de la dose risque d'exacerber les effets de la contre-régulation ainsi que les effets indésirables propres aux principes actifs, comme c'est le cas avec les diurétiques, les β -bloquants, les inhibiteurs calciques et les α -bloquants. C'est pourquoi, le plus souvent, la troisième solution (passage à la bithérapie) est choisie. En effet, une association additive sur le plan de l'efficacité permet de diminuer les doses de chaque médicament avec, comme conséquence, une réduction des effets indésirables. Par ailleurs, un choix judicieux des médicaments associés permet de limiter les phénomènes de contre-régulation qui tendent à ramener la PA vers les valeurs de base.

Bien qu'il n'existe pas d'essai ayant comparé ces différentes stratégies thérapeutiques et permettant de choisir l'une d'entre elles, un médicament agissant sur la composante « volémie » sera associé, dans la majorité des cas, à un médicament actif sur le tonus artériolaire (Bobrie, 1998 ; Julien, 1997).

Les bithérapies, recommandées par l'OMS, sont :

- IEC + diurétique, particulièrement indiquée en cas d'atteintes vasculaires et rénales ainsi qu'en cas d'insuffisance cardiaque ;
- β -bloquant + diurétique ;
- α -bloquant + diurétique ;
- IEC + inhibiteur calcique, qui peut être bénéfique chez le patient athéromateux ou diabétique ;
- β -bloquant + inhibiteur calcique dihydropyridinique, pertinente chez l'hypertendu coronarien ;
- β -bloquant + α -bloquant.

Ce rationnel a d'ailleurs motivé la mise à disposition d'associations fixes sur le marché.

En cas de résistance à la bithérapie mise en place, un diurétique sera associé au couple de médicaments synergiques, si le traitement n'en comporte pas encore.

La stratégie thérapeutique est résumée dans un arbre décisionnel (figure 5.1).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

Une HTA est dite résistante au traitement lorsque les chiffres tensionnels sont $> 140/90$ mmHg malgré la prise de 3 médicaments dont un diurétique. Les automesures ou les MAPA, le point sur l'historique de la médication antihypertensive (produits, doses, efficacité, tolérance), l'évaluation de l'observance, la recherche d'une cause doivent permettre de trouver la source de l'échec thérapeutique (Girerd, 1999 ; Julien, 1997) qu'il faut éviter (Cuspidi *et al.*, 2001).

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Des valeurs de PAS > 140 mmHg ou de PAD > 90 mmHg définissent (Levine *et al.*, 2000) l'HTA chez la femme enceinte. Dans ces conditions, tous les antihypertenseurs ne sont pas utilisables (Beaufils, 1997 ; Gilgenkrantz, 1987 ; Mounier-Vehier, 1999 ; Dufour, 2000). Le traitement de 1^{re} intention repose sur le labétalol, bêta-bloquant par ailleurs doté d'une action α bloquante, à la posologie initiale de 100 mg, deux fois par jour. La dose journalière maximale sera de 600 mg. Ce n'est que lorsque les bêtabloquants ne peuvent être utilisés, patiente asthmatique par exemple, que des antihypertenseurs centraux, traversant la barrière placentaire mais dépourvus d'effet néfaste sur le fœtus, seront utilisés, comme la clonidine à la dose de 0,15 à 0,45 mg par jour (Dufour, 2000).

Lors des crises hypertensives sévères de la femme enceinte ou en cas de persistance d'une PAD > 110 mmHg, ce sont les formes injectables de ces mêmes médicaments qui sont utilisées, éventuellement associées à l' α méthyl dopa *per os*, à la dose de 750-1 500 mg par jour.

Les inhibiteurs calciques (nicardipine, etc.) pour leur part, plus efficaces, sont réservés au traitement ponctuel des poussées hypertensives en raison des vasoplégies néonatales qu'ils peuvent entraîner.

Les IEC et ARAII sont contre-indiqués ainsi que les diurétiques, sauf en cas d'insuffisance cardiaque congestive associée.

Hypertension artérielle gravidique

Plus de 10 % des femmes enceintes font une HTA durant la grossesse (Dufour, 2000). C'est la première cause de morbidité et de mortalité périnatales. Les désordres hypertensifs s'articulent autour de trois symptômes principaux : hypertension, protéinurie et œdèmes (Maurizi, 1987).

La protéinurie est dite significative si elle excède 0,5 ou 1 g par 24 h selon les auteurs. Les œdèmes touchent les membres inférieurs mais aussi les mains et la face. Tant qu'ils n'ont pas de caractère massif et que leur constitution n'est pas brutale, ils n'ont pas de signification pronostique particulière. Nombre de ces femmes seront plus tard hypertendues.

L'hypertension est due à une insuffisance placentaire dont les conséquences sont, entre autres :

- une augmentation de la sensibilité aux hormones pressives ;
- une activation de l'hémostase ;
- une diminution de la production de prostacycline alors que celle de la thromboxane peut être accrue.

Diverses complications peuvent survenir chez la mère : hématome rétroplacentaire, hypertension maligne ou éclampsie. Elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement placentaire précoce entraînant une souffrance endothéliale diffuse. Les complications fœtales peuvent être de type retard ou arrêt de croissance, voire mort *in utero* par défaut de perfusion. Dès les valeurs de PAD

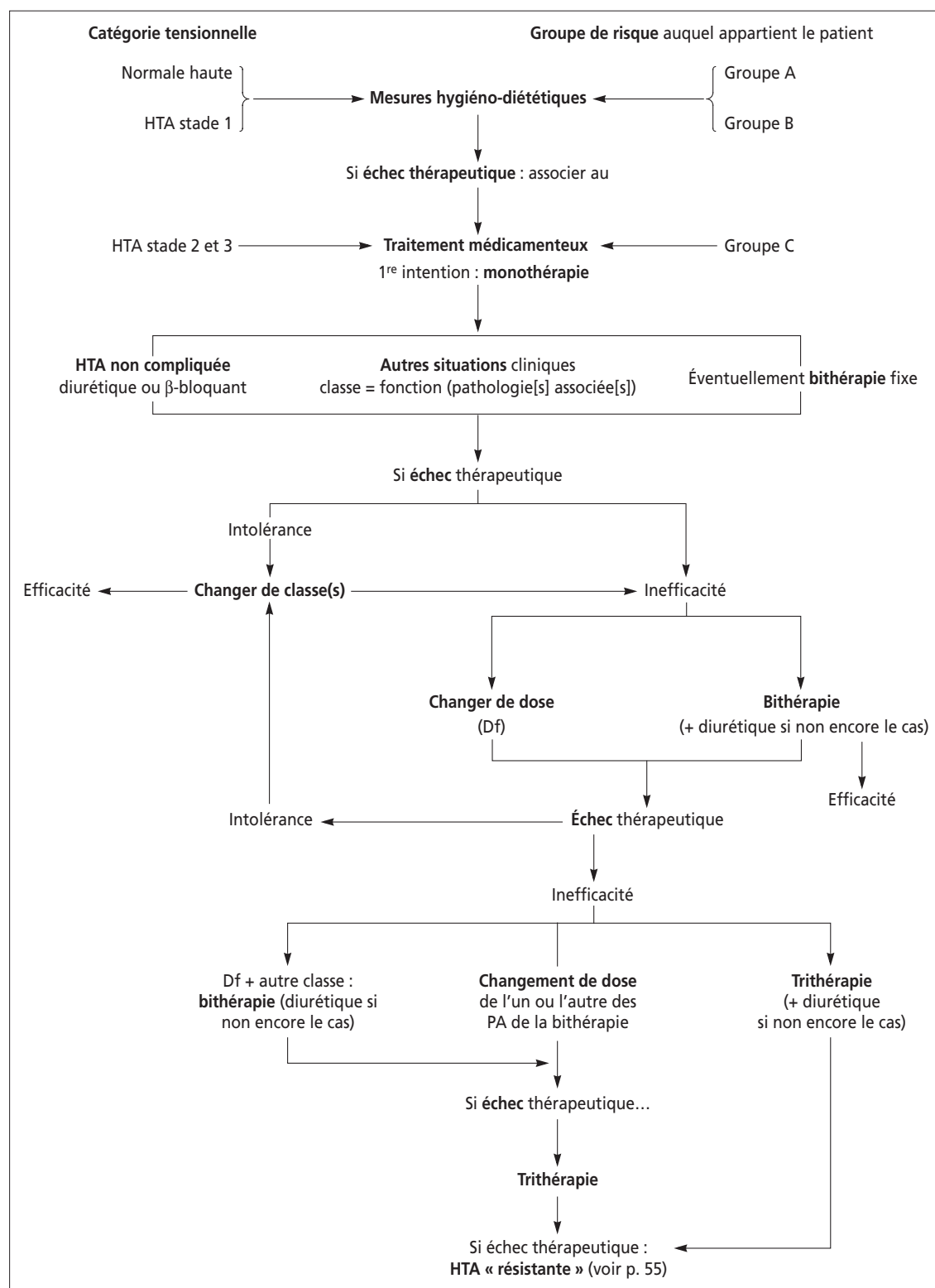


Figure 5.1. Arbre décisionnel dans l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte (Df : dose plus forte).

> 85 mmHg, l'HTA multiplie par 3 le risque fœtal. L'association d'une protéinurie de plus d'1 g/24 h le multiplie par 20.

Le but du traitement est double : prévenir les complications maternelles et permettre un développement fœtal en assurant un flux sanguin utéro-placentaire satisfaisant. Ceci explique la nécessité d'éviter un traitement trop agressif qui altère la circulation placentaire et majore le risque de retard de croissance fœtale (de Swiet, 2000 ; von Dadelszen, 2000), voire de mort fœtale.

Le repos est bénéfique, de préférence au lit et en décubitus latéral gauche. Ainsi, le débit utéro-placentaire est augmenté car la compression exercée sur les gros vaisseaux préachidiens par l'utérus gravide est levée. Ces mesures contribuent également à abaisser, dans une certaine mesure, les chiffres tensionnels.

Un traitement est instauré à partir d'une PAS > 160 mmHg ou d'une PAD > 90 mmHg mais la PAS ne devra pas descendre au-dessous de 140 mmHg.

Un traitement par aspirine qui augmente la perfusion placentaire peut être instauré à faible dose, 100 mg, avant la 23^e semaine d'aménorrhée. Son action antithrombotique et de rétablissement de la balance prostacycline/thromboxane, est efficace dans la prévention de la pré-éclampsie et du retard de croissance fœtale (Knight *et al.*, 2000). Au-delà, le rapport bénéfices/risques n'est plus aussi favorable (Dufour, 2000).

Désir de grossesse chez l'hypertendue

Le pronostic est excellent à condition :

- de vérifier qu'il s'agit bien d'une HTA « essentielle » ;
- d'écarter tout médicament non éprouvé chez la femme enceinte ;

- de bien contrôler l'HTA avant la mise en route de la grossesse (Dekker *et al.*, 2001) ;
- de ne pas laisser la PA descendre au-dessous de 140/90 à 130/80 sous traitement et donc, de diminuer les doses, voire d'arrêter le traitement si besoin ;
- de surveiller étroitement la grossesse ;
- de ne jamais dépasser le terme.

Allaitement

Le passage dans le lait, des β -bloquants notamment, est très variable d'un principe actif à l'autre : faible avec le propranolol, dans une forte proportion dans le cas du sotalol.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prise

Les posologies et précautions à prendre sont énoncées dans le tableau 5.14.

S'agissant d'un traitement au long cours, qui plus est, préventif, toute mesure permettant d'améliorer l'observance du patient est un avantage. C'est le cas de la monoprise journalière et cette possibilité est actuellement offerte par la plupart des médicaments. Lorsque les propriétés intrinsèques du principe actif ne le permettent pas, ce dernier est présenté sous une forme pharmaceutique à *libération prolongée*.

Tableau 5.14. Posologies des antihypertenseurs.

DCI	Doses	Précautions particulières
Diurétiques hypokaliémisants		
<i>Diurétiques de l'anse</i>		
bumétanide	0,5 à 30 mg/j en IV	
pirétanide	6 mg/j	
furosémide	VO : 20 à 40 mg, 1 à 2 fois/j ; buv : 1 à 2 mg/kg/j Inj : Da : 2 à 3 amp./j - De : 0,5 à 1 mg/kg/j	Matin et midi ; possible relais/VO 3 h après une injection ; injection lente si IV
<i>Diurétiques thiazidiques</i>		
xipamide	10 à 20 mg/j	1 prise le matin (maxi = 20 mg/j)
hydrochlorothiazide	12,5 à 25 mg/j	Réduire de moitié en association
indapamide	1,5 à 2,5 mg/j	Le matin
chlortalidone	12,5 à 25 mg/j	Réduire de moitié si association DMT = 20 mg/j
bendrofluméthiazide	1,25 à 2,5 mg/j	Toujours en association
ciclétanine	Di : 50 mg/j - De : 100 mg/j	DMT = 150 mg/j - prise unique le matin de préférence

Tableau 5.14. Posologies des antihypertenseurs. (Suite)

DCI	Doses	Précautions particulières
Diurétiques épargneurs de potassium		
<i>Antialdostérones</i>		
spironolactone	Du : 50 à 100 mg/j	HTA sévère : jusqu'à 150 mg/j
canrénoate de K	400 à 600 mg/j IV ou perfusion	DMT = 800 mg/j et 400 mg/injection
<i>Pseudo-antialdostérone</i>		
amiloride	5 à 10 mg/j	DMT = 20 mg/j réservé à l'adulte
β-bloquants		
acébutolol	400 mg en 1 ou 2 prises/j Buv : 10 mg/kg/j en 2 prises Buv : jusqu'à 20 mg/kg/j	Lorsque la prise est unique, la réaliser le matin Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux
tertalol	5 mg le matin	Chez le sujet âgé, commencer par de faibles doses
aténolol	100 mg le matin	
propranolol	Forme classique : 160 mg en 2 prises ; formes LP : 80-160 mg en 1 prise	
lévopenbutolol	40 mg/j	
céliprolol	200 mg/j avant le petit-déjeuner et jusqu'à 600 mg/j	
nadolol	80 mg le matin	
bisoprolol	10 mg/j le matin jusqu'à 20 mg	
bétaxolol	20 mg/j	
métoprolol	100 à 200 mg/j. en 1 ou 2 prises pendant ou juste après le repas pour augmenter la biodisponibilité	
cartéolol	20 mg/j et jusqu'à 40 mg/j	
timolol	10 mg/j et jusqu'à 60 mg/j	
labétalol	VO : 200 mg matin et soir, après les repas Inj Da = 1 mg/kg en 1' renouvelable 10' après si besoin, sujet couché pendant et 3 h après l'injection	
oxprénolol	Forme classique : 160 mg/j en 2 prises et jusqu'à 480 mg/j Forme LP : 160 mg/j	
pindolol	15 mg/j en 1 prise et jusqu'à 60 mg/j en 2 prises min	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion		
quinapril	20 mg/j	1 prise et jusqu'à 40 mg/j progressivement
bénazépril	10 mg/j	en 1 prise
captopril	50 mg/j	2 prises ; DMT = 150 mg/j chez le sujet âgé, débiter par des doses faibles
périndopril	4 mg/j	1 prise le matin avant le repas ; DMT : 8 mg/j
fozinopril	10 mg/j	1 prise-DMT = 20 mg/j
trandolapril	2 mg/j	en 1 prise-DMT : 4 mg/j
cilazapril	2,5 mg/j	1 prise
lisinopril	20 mg/j	1prise-DMT : 80 mg/j
énalapril	20 mg/j	DMT : 40 mg/j
ramipril	2,5 mg/j	1prise-DMT : 10 mg/j (en 1 prise)
moexipril	15 mg/j et jusqu'à 30 mg/j	

Tableau 5.14. Posologies des antihypertenseurs. (Suite)

DCI	Doses	Précautions particulières
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II		
losartan	50 à 100 mg/j en 1-2prises	Dose à diminuer de moitié chez les sujets âgés et insuffisants rénaux. En 1 prise le matin
irbésartan	150 mg/j	
candésartan	8 mg/j	
valsartan	40 à 80 mg/j	
Inhibiteurs calciques		
nifédipine	20 à 40 mg/j	En 1 ou 2 prises
amlodipine	5 mg/j et jusqu'à 10 mg/j si besoin	En 1 prise
nitrendipine	20 mg/j	En 1 prise le matin. Dose divisée par 2 chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique
lacidipine	4 à 6 mg/j	
diltiazem	200 ou 300 mg/j	
félodipine	5 à 10 mg/j	
isradipine	5 mg/j	
vérapamil	1 cp/j	Diminuer la dose 1/5 en cas d'insuffisance hépatique
nicardipine	2mg × 3/j-50mg LP × 2/j	Avant les repas
α-bloquants		
prazosine	5 mg/j	En 1 prise; comprimé à avaler entier; DMT = 20 mg/j
urapidil	VO : 120 mg/j IV : 25 mg en 20 s, puis adapter en fonction de la PA ou 2 mg/min en perfusion entretien : 9 à 30 mg/h	En 2 prises, réduire les doses en cas d'insuffisance hépatique, d'hypovolémie, de déplétion sodée Inj : 7 jours maxi
Anti-HTA d'action centrale		
clonidine	Di : 0,15 mg au coucher; De : 0,3 à 0,6 mg/j IM : 0,15 mg renouvelable si besoin toutes les 4 heures- perfusion : 0,6 mg ds 500 mL de G5 % Di : 1 mL/min	DMT = 1,05 mg/j En 2 prises DMT : 6 mL/min
guanfacine	Di : 1 mg/j; DU : 2 mg/j	Prise le soir
rilménidine	Di : 1 mg; 2 mg/j si besoin	Le matin; en 2 prises
alphaméthylidopa	Di : 250 mg, 2 à 3 fois/j	DMT : 3 g/j; réduire les doses chez l'insuffisant rénal
moxonidine	Di : 0,2 mg/j 0,4 mg/j si besoin	Prise le matin au début des repas : 0,6 mg/j et 0,4 mg/ prise DMT insuf. rénal : 0,4 mg/j en 2 prises
Vasodilatateurs musculotropes		
dihydralazine	Di : 25 mg/j Du : 50 mg/j	En 2 prises; DMT : 150 mg/j Di +faibles chez le sujet %gé
minoxidil	Di : 5 mg; Du : 5-40 mg/j	En 1 ou 2 prises
diazoxide	15 mg/min de la solution pure	Injection lente chez le sujet en décubitus Dose totale < u = 5 mg/kg
nitroprussiate de Na	Di : 0,5 µg/kg/min de la solution diluée ds G5 %	DMT : 8 µg/kg/min

Du : dose usuelle; Da : dose d'attaque; De : dose d'entretien; Di : dose initiale; DMT : dose maximale tolérée.

CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

Le traitement de la crise aiguë hypertensive requiert la voie injectable chaque fois qu'il existe des signes de gravité. Dans les cas moins sévères, la mise en route rapide d'un traitement *per os* est possible en choisissant un anti-hypertenseur ayant une présentation à libération prolongée qui assurera le relais afin d'éviter un éventuel « effet rebond ».

En dehors des crises et comme pour tout traitement au long cours, la voie orale reste la référence.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Les contre-indications des antihypertenseurs (Vidal, 2007) sont indiquées dans le tableau 5.15.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les interactions médicamenteuses de niveau « contre-indications » et « associations déconseillées » sont indiquées dans le tableau 5.16.

Tableau 5.15. Contre-indications à l'utilisation des antihypertenseurs.

Antihypertenseurs	Contre-indications
diurétiques de l'anse	Encéphalopathie hépatique Allergie aux sulfamides (réaction croisée) Obstacle sur les voies urinaires Hypovolémie ou déshydratation Grossesse (bumétanide et pirétanide) et allaitement
thiazidiques	Hypersensibilité aux sulfamides Insuffisance rénale sévère Encéphalopathie hépatique
diurétiques hyperkaliémisants triamtérène	Hyperkaliémie, association au potassium Insuffisance rénale, insuffisance hépatique sévère Carence en acide folique et lithiase urinaire
β-bloquants	Asthme et bronchopneumopathies obstructives sévères (sauf céliprolol avec des précautions d'emploi) Insuffisance cardiaque (aux doses utilisées dans l'hypertension) Choc cardiogénique Blocs auriculo-ventriculaires du 2 ^e et 3 ^e degrés non appareillés Angor de Prinzmetal Maladie du sinus, bloc sino-auriculaire compris Bradycardie < 45 par minute Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques Phéochromocytome non traité Hypotension Antécédent de réaction anaphylactique
inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Hypersensibilité Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'IEC Grossesse et allaitement Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique Hyperkaliémie
antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Hypersensibilité Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein unique en raison du risque d'élévation de l'urémie et de la créatininémie induite par les médicaments qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine. Ce risque est augmenté en cas d'association avec les diurétiques Grossesse et allaitement
inhibiteurs calciques vérapamil diltiazem dihydropyridines	Blocs auriculo-ventriculaires du 2 ^e ou 3 ^e degré non appareillés Insuffisance cardiaque non contrôlée Dysfonctions sinusales Bradycardie sévère (<40 battements par minute) Blocs auriculo-ventriculaires de degrés II et III non appareillés Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire Grossesse et allaitement Hypersensibilité Infarctus du myocarde datant de moins d'1 mois, angor instable Grossesse et allaitement (relative)

Tableau 5.15. Contre-indications à l'utilisation des antihypertenseurs. (Suite)

Antihypertenseurs	Contre-indications
α-bloquants	Hypersensibilité Rétrécissement aortique
anti-HTA centraux méthylodopa rilménidine, moxonidine moxonidine	Hypersensibilité Dépression sévère Cirrhose, hépatite médicamenteuse et anémie hémolytique Insuffisance rénale sévère (Clcr < 15mL/min) Insuffisance cardiaque
vasodilatateurs minoxidil diazoxide nitroprussiate de sodium	Infarctus du myocarde récent Angor Diabète mal équilibré Hypersensibilité aux thiazidiques Hypovolémie Insuffisance thyroïdienne

Tableau 5.16. Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'hypertension artérielle.

	Médicaments et autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
β-bloquants sotalol	amiodarone	CI/AD	CI pour le sotalol : risque de torsades de pointes ; AD pour les autres : troubles de contractilité, d'automatisme et de conduction
	floctafénine	CI	En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les β -bloquants
	sultopride	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
	laxatifs stimulants	AD	Risque de torsades de pointes
	médicaments donnant des torsades de pointes	CI/AD	CI : amiodarone, bépridil, disopyramide, érythromycine IV, quinidiniqes, sultopride, vincamine AD : astémizole, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine
IEC et ARAII	potassium, diurétiques hyperkaliémiants	AD	Sauf s'il existe chez le patient une hypokaliémie
	lithium	AD	Augmentation de la lithémie jusqu'à des valeurs éventuellement toxiques
diurétiques	lithium	AD	Risque de surdosage en lithium par diminution de l'excrétion urinaire (en particulier lors d'un régime désodé). En cas d'association obligatoire, contrôle régulier de la lithémie et adaptation posologique en conséquence
diurétiques hypokaliémiants	médicaments donnant des torsades de pointes	AD	Astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine
diurétiques hyperkaliémiants	sels de potassium et diurétiques hyperkaliémiants	CI	Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (sauf en cas d'hypokaliémie préexistante)
	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	AD	Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (sauf en cas d'hypokaliémie préexistante)
	tacrolimus	AD	Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale

Tableau 5.16. Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'hypertension artérielle. (Suite)

	Médicaments et autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
inhibiteurs calciques			
bépridil, diltiazem,	dantrolène (perfusion)	CI	Par extrapolation des fibrillations ventriculaires mortelles observées chez l'animal
vérapamil	esmolol	AD	Troubles d'automatisme, de conduction et risque de défaillance cardiaque
diltiazem IV	amiodarone	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculo-ventriculaire
bépridil	médicaments donnant des torsades de pointes	CI/AD	CI : amiodarone, sotalol, disopyramide, érythromycine IV, quinidiniqes, sultopride, vincamine, diurétiques hypokaliémants AD : astémizole, halofantrine, pentamidine, sparfloracine, terfénadine
	médicaments hypokaliémants	AD	Risque de torsades de pointes
nifédipine	ciclosporine	AD	Risque de gingivopathies
dihydropyridines	dantrolène	AD	
anti-HTA centraux	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces composés. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
clonidine et guanfacine	antidépresseurs tricycliques	AD	Inhibition de l'effet hypertenseur de la clonidine et de la guanfacine par antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques
	sultopride	CI	Risque majoré de torsades de pointes
réserpine et apparentés	IMAO non sélectifs	CI	Agitation psychomotrice, hypertension, convulsions
	lévodopa	CI	Inhibition des effets de la lévodopa
α-bloquant minoxidil prazosine urapidil	α-bloquant à visée urologique (alfuzosine, tamsulosine, térazosine, doxazosine)	AD	Majoration de l'effet d'hypotension et d'hypotension orthostatique

Prévention des effets indésirables

(Oates, 1998 ; Waeber, 1998)

► Diurétiques

Modifications de la kaliémie. — Des hypokaliémies sont fréquemment observées avec les diurétiques de l'anse et les thiazidiques. À l'opposé, une hyperkaliémie est observée avec les diurétiques antialdostérones (spironolactone, amiloride, triamtérène).

QUE FAIRE ? La kaliémie est un paramètre biologique particulièrement important à surveiller lors d'un traitement sous diurétiques.

• En cas d'hypokaliémie

La prévention peut se faire par :

- un régime appauvri en sodium et enrichi en potassium (bananes, fruits secs, etc.) ;
- l'association du diurétique hypokaliémiant avec un diurétique épargneur potassique ;
- l'association du diurétique hypokaliémiant à un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Toutefois, la compensation peut

être insuffisante et cette association ne dispense pas d'un suivi très étroit de la kaliémie.

Le traitement peut se faire par :

- une supplémentation en potassium par voie IV en cas d'administration parentérale du diurétique hypokaliémiant (œdème aigu du poumon). En cas d'hypokaliémie très sévère (< 3 mmol/L) accompagnée de troubles du rythme, le chlorure de potassium est administré en perfusion continue à raison de 26 à 52 mmol (soit 1 à 4 g) à la seringue électrique. L'administration doit se faire sur une voie centrale car il y a risque de nécrose et de veinite sur une voie périphérique ;
- une supplémentation en potassium par voie orale. Les spécialités orales *Kaléorid* et *Diffu-K* apportent 7 à 8 mmol de K⁺ et sont administrés à raison de 2 à 8 comprimés par jour.

• En cas d'hyperkaliémie

La prévention peut se faire par le respect des contre-indications, un contrôle régulier de la kaliémie et un régime appauvri en potassium.

Le traitement dépend de la gravité :

- une hyperkaliémie modérée (< 6 mmol/L) peut se traiter par voie orale par les résines échangeuses d'ions : *Kayexalate*, échangeant du potassium contre du sodium ou le *Calcium*

Sorbistéril, échangeant du potassium contre du calcium quand l'apport de sodium est déconseillé;

- une hyperkaliémie sévère (> 6 mmol/L) nécessite un traitement d'urgence par voie parentérale par :
 - bicarbonate de sodium (alcalinisation),
 - insuline (entraînant l'entrée du potassium dans la cellule) additionnée ou non de solution de glucose,
 - gluconate de calcium qui inhibe les effets du potassium sur le myocarde,
 - épuration extrarénale dans les cas extrêmes non contrôlables par les médicaments.

Hyponatrémie et déshydratation. — L'hyponatrémie traduit une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et constitue un facteur pronostique défavorable de l'insuffisance cardiaque. Les risques sont particulièrement élevés chez les patients âgés et en cas d'association des diurétiques aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

QUE FAIRE ? Il est particulièrement important de recommander une hydratation régulière aux personnes âgées. Le suivi de l'ionogramme et de la créatininémie doit être régulier.

Hypotension artérielle systémique. — Elle est souvent observée lors de l'association diurétique-inhibiteur de l'enzyme de conversion.

QUE FAIRE ? En cas de survenue, il est recommandé de réduire la posologie du diurétique sans modifier celle de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Hyperglycémie. — Cet effet est observé avec les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse qui peuvent aggraver un diabète préexistant.

QUE FAIRE ? Cet effet peut entraîner un déséquilibre du traitement hypoglycémique chez les sujets diabétiques. Les contrôles de la glycémie et l'adaptation du traitement doivent être plus fréquents, en particulier à l'instauration du traitement.

Hyperuricémie. — Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse sont susceptibles d'augmenter le taux d'acide urique.

QUE FAIRE ? Il s'agit en général d'une augmentation modérée de l'uricémie, le plus souvent sans conséquence sur le plan clinique chez les sujets non goutteux. Toutefois, chez les sujets goutteux, le risque de crises peut être augmenté.

Hyperlipémie. — Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse sont susceptibles d'augmenter les taux sanguins de cholestérol et triglycérides.

QUE FAIRE ? Cet effet peut avoir de fâcheuses répercussions chez les sujets hypertendus ou coronariens. Chez ces patients, en cas de nécessité absolue des diurétiques, un traitement hypolipémiant peut être nécessaire.

► β -bloquants

Hypotension, bradycardie

QUE FAIRE ? Pression artérielle et fréquence cardiaque doivent être suivies très régulièrement. En cas de survenue, les posologies doivent être diminuées et si elles persistent, la thérapeutique doit être interrompue.

Troubles glycémiques. — Les β -bloquants sont susceptibles de masquer les signes de survenue d'une hypoglycémie aiguë.

QUE FAIRE ? Il est important que les patients diabétiques soient prévenus de ce risque et que la glycémie soit plus étroitement surveillée.

Thrombocytopénie. — Cet effet est très rare.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être interrompu.

Décompensation d'une insuffisance cardiaque. — Le risque est particulièrement important au moment des augmentations de posologie.

QUE FAIRE ? Dans ce cas, les posologies des autres thérapeutiques associées peuvent nécessiter un ajustement. La posologie du β -bloquant doit être réduite ou le traitement doit être interrompu.

Atteinte rénale. — En cas de cardiomyopathie ischémique, une altération de la fonction rénale a été observée suite à l'administration de carvedilol.

QUE FAIRE ? La fonction rénale doit être suivie chez ces patients, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. En cas d'altération, le traitement doit être interrompu.

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Hypotension. — Les hypotensions sévères surviennent en général dans les premiers jours du traitement. Les patients hyponatrémiques sont plus à risque.

QUE FAIRE ? La pression artérielle doit être suivie de façon très étroite à l'initiation et régulièrement dans la suite du traitement.

En cas de survenue, lors d'une association avec un diurétique, il est recommandé de réduire la posologie du diurétique sans modifier celle de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Chez les patients à risque d'hypotension à la première dose (dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère, pression sanguine systolique < 100 mmHg, ou hyponatrémie < 135 mmol/L), il est recommandé d'hospitaliser les patients pour l'initiation d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Si l'hospitalisation n'est pas envisagée, le traitement doit être débuté par une faible dose-test d'un IEC en surveillant le patient pendant 2 heures.

Hyperkaliémie

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être suivie régulièrement et tout traitement hyperkaliémiant doit être évité.

Anémie chez l'insuffisant rénal hémodialysé

QUE FAIRE ? Le rapport bénéfices/risques doit être régulièrement évalué et l'arrêt du traitement par IEC, envisagé en cas d'augmentation de la consommation d'érythropoïétine (LRP, 1999).

Dysgueusies

QUE FAIRE ? Ces effets sont en général transitoires et ne doivent pas faire arrêter le traitement.

Toux. — Il s'agit d'un effet de classe. Cette toux sèche et persistante disparaît en cas d'arrêt du traitement.

QUE FAIRE ? Il est inutile de prescrire des antitussifs qui sont sans effet. En cas de toux non supportée par le patient, le traitement doit être suspendu.

Hypersensibilité, angio-œdème. — Les IEC peuvent provoquer un œdème qui peut s'étendre de la face jusqu'au larynx. Un œdème laryngé peut être fatal. Les IEC présentant un reste sulfhydryl semblent entraîner plus de réactions allergiques. Un cas d'angio-œdème viscéral a également été rapporté (LRP, 2001).

QUE FAIRE ? Lorsque les voies aériennes risquent d'être obstruées par l'œdème, 0,3 à 0,5 mL d'adrénaline à 1/1 000 doit être administré en urgence. Si l'œdème se limite à la face ou aux lèvres, un traitement antihistaminique H1 peut être entrepris. Dans tous les cas, la survenue d'un œdème contre-indique l'utilisation ultérieure des IEC.

► Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II **Hypertension**

QUE FAIRE ? Cet effet indésirable s'observant plus particulièrement en cas d'hypovolémie et chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'HTA rénovasculaire ou de cirrhose, le traitement doit être débuté à faibles doses et la déplétion hydrique, évitée.

Hyperkaliémie

QUE FAIRE ? Elle ne survient généralement qu'en cas d'association à d'autres facteurs de risque. Ainsi, il conviendra d'éviter la prise de sels de régime et de médicaments à base de potassium ainsi que ceux favorisant la rétention potassique. Il faudra également explorer la fonction rénale avant le traitement pour éliminer toute insuffisance rénale chronique.

NB. — Par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II sont beaucoup moins tussigènes et l'œdème de Quincke est rarement rapporté. Cependant, les sartans sont à éviter en cas d'antécédent d'angio-œdème sous IEC (LRP, 2001).

Anémie chez l'insuffisant rénal hémodialysé sous losartan

QUE FAIRE ? Le rapport bénéfices/risques doit être régulièrement évalué et l'arrêt du traitement par losartan, envisagé en cas d'augmentation de la consommation d'érythropoïétine (LRP, 1999).

► Inhibiteurs calciques

Céphalées, bouffées de chaleur, palpitations. — Ces effets sont observés avec les dihydropyridines en particulier.

QUE FAIRE ? Ces effets apparaissant le plus souvent à la phase d'instauration, la seule poursuite du traitement permet généralement de les amender. Sinon, et s'ils sont mal tolérés par le patient, l'utilisation préférentielle de l'amlodipine et des formes à libération prolongée permet d'atténuer ces effets indésirables par le début progressif de leur action.

► α -bloquants

Hypertension

QUE FAIRE ? Cet effet survenant volontiers à l'orthostatisme s'observe avec la prazosine en particulier. Le patient doit apprendre à se lever progressivement.

NB. — Nausées, vertiges, céphalées, fatigue et palpitations sont parfois observés mais ils ne limitent jamais l'emploi de ces médicaments.

► Anti-HTA d'action centrale

Phénomène de rebond à l'arrêt du traitement. — Cet effet peut être observé avec tous les antihypertenseurs centraux mais il est particulièrement important avec la clonidine. Un arrêt de traitement brutal peut provoquer une crise hypertensive.

QUE FAIRE ? Ce risque important doit être signalé avec insistance au patient. Les poussées hypertensives dues à un arrêt trop brutal de la clonidine peuvent être traitées par réintroduction de la clonidine par voie orale ou, si l'on souhaite une correction plus rapide, par la clonidine par voie injectable.

Effets dépresseurs centraux. — Ces effets surviennent surtout en début de traitement et sont transitoires.

QUE FAIRE ? Les patients doivent en être prévenus mais la survenue de tels effets n'impose pas l'arrêt du traitement.

• Effet indésirable particulier à la moxonidine

Augmentation de la mortalité chez les insuffisants cardiaques traités par ailleurs par cet anti-HTA d'action centrale. Cette affection constitue une contre-indication de la moxonidine dans certains pays.

• Effets indésirables spécifiques à la méthildopa

Troubles hématologiques. — La méthildopa est susceptible d'entraîner une anémie hémolytique ainsi qu'une aplasie médullaire, une leucopénie et une thrombocytopénie.

QUE FAIRE ? En cas de symptômes suggérant une anémie, l'hémoglobine et l'hématocrite doivent être déterminés. En cas d'anémie hémolytique avérée, l'arrêt du traitement s'impose et permet, le plus souvent, la correction de l'anémie. Dans le cas contraire, il faut faire appel aux corticoïdes.

Troubles hépatiques. — Des hépatites cytolytiques aiguës et des hépatites chroniques ont été décrites avec la méthildopa. Elles sont dues à une nécrose hépatocellulaire. Un ictère avec ou sans fièvre peut être observé dans les trois premiers mois de traitement.

QUE FAIRE ? Un contrôle de la fonction hépatique par la détermination des transaminases est conseillé en cas de survenue de fièvre dans les deux à trois mois de traitement. En cas de valeurs anormales, le traitement par méthildopa doit être interrompu pour ne plus être réintroduit. Ce médicament doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des antécédents hépatiques.

Rétention sodée et œdèmes

QUE FAIRE ? Le traitement par méthildopa doit être interrompu si des œdèmes et des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent. Ces œdèmes régressent habituellement avec un diurétique.

NB. — La non-utilisation en première intention des anti-HTA d'action centrale pour le traitement de l'HTA essentielle vient de leurs effets indésirables lors de prises prolongées. Néanmoins, les médicaments les plus récents semblent mieux tolérés et ils peuvent être utilisés dans le traitement au

long cours. Ainsi, la rilménidine entraînerait moins de sédation et de sécheresse buccale, et la moxonidine aurait moins d'effets indésirables centraux. Elle ne comporterait pas de risque de rebond d'hypertension à l'arrêt du traitement.

► Vasodilatateurs musculotropes

Ils peuvent entraîner une hypotension orthostatique sévère et, lors d'utilisations prolongées, une rétention sodée qui les font exclure de l'arsenal du traitement au long cours. D'ailleurs la plupart des médicaments n'existent que sous forme injectable pour le traitement de la crise hypertensive donc, pour une utilisation très ponctuelle.

• Cas particulier du minoxidil

Il s'agit du seul représentant des vasodilatateurs musculotropes existant actuellement sur le marché pour la voie orale. Les effets indésirables sont nombreux : rétention sodée importante, possibilité de déclenchement d'une crise d'angor, d'hypertension artérielle pulmonaire, hypertrichose, etc.

QUE FAIRE ? Réserver le minoxidil *per os* au traitement de l'HTA sévère ayant résisté à une association comportant un diurétique et l'utiliser dans le cadre d'une trithérapie incluant ce diurétique.

► Sympatholytique périphérique

La réserpine a des effets indésirables centraux fréquents avec manifestations dépressives, sédatives, cauchemars, symptômes extrapyramidaux et hyperprolactinémie. Dans

les manifestations périphériques, on note une augmentation de la sécrétion acide gastrique.

QUE FAIRE ? La fréquence de ces effets indésirables est telle que la réserpine ne doit pas être utilisée en première intention, ni seule. D'ailleurs elle n'existe sur le marché qu'à faible dose, sous forme d'association à un diurétique. Même dans ces conditions, il faut éviter son utilisation chez les malades ayant un antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

CONSEILS AU PATIENT

Savoir identifier les signes de détérioration. — Les principaux signes de détérioration sont : céphalées, irritabilité, malaise général, flush vasomoteur, etc.

Informez sur la thérapeutique et son administration :

- réexpliquer le but (normaliser les valeurs tensionnelles) et l'intérêt (réduction significative des risques cardiovasculaires) du traitement ;
- inciter le patient à respecter les mesures hygiéno-diététiques ;
- inciter à l'observance du traitement mais aussi à celle du suivi biologique ;
- inspecter les impératifs de moments de prise quand ils existent. Lorsque la prise est unique, la réaliser le matin ; cela est d'autant plus vrai que le traitement comporte un diurétique (exception : antihypertenseurs d'action centrale sédatifs).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est un facteur majeur de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires. Dans son sixième rapport, le *Joint National Committee* propose une classification de l'hypertension artérielle en fonction des chiffres tensionnels. La **pression artérielle systolique**, notée PAS et la **pression artérielle diastolique**, notée PAD, sont exprimées en mmHg :

- tension optimale : PAS < 120 et PAD < 80, en mmHg ;
- tension normale : PAS < 130 et PAD < 85 ;
- tension normale haute : PAS = 130-139 et PAD = 85-89 ;
- hypertension de stade 1 : PAS = 140-159 ou PAD = 90-99 ;
- hypertension de stade 2 : PAS = 160-179 ou PAD = 100-109 ;
- hypertension de stade 3 : PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110.

La PA est très fluctuante si bien que les conditions de sa mesure sont primordiales. La mesure de référence est celle réalisée avec le sphygmomanomètre à mercure, au cabinet médical et selon des procédés parfaitement standardisés, mais l'« auto-mesure » et la « mesure ambulatoire de la pression artérielle » (MAPA) peuvent être réalisées voire, dans certaines situations, recommandées.

L'évaluation du risque cardio-vasculaire global permet d'orienter au mieux la thérapeutique et certains préalables sont nécessaires :

- s'assurer de la réalité de l'HTA, puis déterminer son degré de sévérité ;
- rechercher les autres facteurs de risque associés (âge > 60 ans, antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires, diabète, dyslipidémie, ménopause, sexe masculin, tabagisme, etc.) ;
- évaluer le retentissement organique (rein, rétine) et cardio-vasculaire.

En fonction de ces deux derniers types de paramètres, il est possible de classer le malade dans des groupes de patients à risque cardio-vasculaire homogène. Le risque s'élève lorsqu'on passe du groupe A au groupe C et la seule existence d'un diabète, d'un retentissement organique, cardiaque ou vasculaire, classe d'emblée le malade dans le groupe à plus haut risque : le groupe C.

Stratégie thérapeutique

Elle se détermine en croisant les chiffres tensionnels avec le groupe auquel appartient le malade. Pour un malade se trouvant dans la catégorie tensionnelle « normale haute » ou « hypertension de stade 1 » et appartenant au groupe A ou B, la mise en œuvre de mesures hygiéno-diététiques peut permettre, à elle seule, l'optimisation des valeurs tensionnelles. En revanche, ces mesures sont d'emblée associées à un traitement médicamenteux :

1. à partir du stade 2 de l'HTA, même en l'absence de tout facteur de risque associé et en dehors de tout retentissement organique ou cardio-vasculaire objectif ;

2. chez les patients du groupe C (avec des lésions des organes précités et/ou une maladie cardio-vasculaire clinique et/ou diabétique), même s'ils ne se trouvent pas dans les catégories tensionnelles hypertendues.

Règles hygiéno-diététiques

Primordiales, elles consistent en :

- une réduction pondérale, en cas d'obésité ;
- un arrêt du tabagisme ;
- une limitation de la consommation de sodium à un équivalent de 6 g de NaCl/jour ;
- une limitation de la consommation d'alcool à 30 mL d'éthanol/jour ;
- une limitation de la consommation de lipides saturés et de cholestérol ;
- la pratique régulière d'un exercice physique ;
- une alimentation riche en potassium, calcium et magnésium.

La consommation chronique de réglisse, de vasoconstricteurs nasaux, d'antiglaucmateux analogues des prostaglandines en collyre, d'AINS, d'érythropoïétine, de ciclosporine ainsi que la contraception œstroprogestative peuvent, à eux seuls, induire une HTA et/ou la rendre réfractaire au traitement.

Traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte

La monothérapie reste recommandée en première intention.

En cas d'HTA non compliquée, les diurétiques ou β -bloquants sont à préférer car ils représentent les classes ayant le plus haut niveau de preuve d'un bénéfice sur la morbi-mortalité. Lorsque d'autres pathologies sont associées, d'autres classes (inhibiteurs calciques, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteur de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, α -bloquants), peuvent être utilisées en première intention. Ainsi, chez le patient par ailleurs diabétique ou insuffisant cardiaque, les IEC sont particulièrement indiqués.

L'utilisation d'associations de principes actifs à faibles doses, les bithérapies fixes, peut, dans certains cas, être envisagée en première intention.

Chez la femme enceinte, les β -bloquants, par ailleurs pourvus d'effet α -bloquant, et les antihypertenseurs d'action centrale sont indiqués.

En cas de poussées hypertensives sévères, les vasodilatateurs musculotropes injectables se sont montrés efficaces.

Une HTA est dite résistante lorsque les chiffres tensionnels restent > 140/90 mmHg malgré la prise de trois médicaments dont un diurétique. Les automesures ou les mesures ambulatoires de la pression artérielle, le point sur l'historique médicamenteux, l'évaluation de l'observance et la recherche d'une cause doivent alors permettre de trouver la source de l'échec thérapeutique.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : urgence hypertensive

Une femme de 45 ans est hospitalisée pour céphalées, nausées, bouffées de chaleur et paresthésies fugaces de la main gauche.

L'interrogatoire de cette patiente, non suivie sur le plan médical, montre que ces signes évoluent depuis 15 jours dans un contexte d'asthénie intense. Dans ses antécédents, on retrouve deux grossesses, sans problème médical. Elle a une surcharge pondérale, ne fume pas et n'a pas de diabète ou d'hypercholestérolémie connus.

L'examen clinique retrouve une tension à 220/110 mmHg aux deux bras, persistante au repos.

L'examen cardiovasculaire est, par ailleurs, strictement normal.

Il n'existe pas de déficit neurologique mais un tremblement fin des extrémités est noté ainsi qu'un flush vasomoteur au visage.

QUESTIONS

1. Quelle pathologie cela évoque-t-il ?

- a) Une hypertension artérielle essentielle.
- b) Une HTA secondaire.
- c) Une poussée hypertensive.

2. Quel traitement proposer en urgence ?

- a) Eupressyl ou Loxen par voie IV.
- b) Ténormine à raison d'1 comprimé.
- c) Lasilix 40 mg par voie IV.
- d) Lopril 25 mg.

3. Quels examens sont nécessaires ?

- a) Ionogramme, urée, créatinine sériques.
- b) Protéinurie, fond d'œil.
- c) ECG.
- d) Échocardiogramme.
- e) Catécholamines urinaires, activité rénine plasmatique.
- f) Échographie abdominale, artériographie rénale.

RÉPONSES

1. c)

Il s'agit bien d'une poussée hypertensive, avec signes de gravité puisqu'il existe une mauvaise tolérance, en particulier neurologique. La question dans ce contexte n'est pas de savoir s'il s'agit d'une HTA essentielle ou secondaire, mais de traiter cette poussée afin de préve-

nir les graves complications, en particulier cérébrales, qui peuvent survenir. En revanche, il sera licite de rechercher un facteur déclenchant à cette poussée dont la prise en charge et le traitement spécifique en permettront le contrôle rapide. De plus, le traitement choisi pour juguler cette crise ne doit pas gêner la démarche diagnostique ultérieure, en interférant avec les éventuels dosages biologiques.

L'évolution et le bilan permettront de dire si cette poussée tensionnelle est cause ou conséquence d'une autre pathologie.

Le diagnostic d'HTA essentielle ou secondaire sera porté en fonction de ce bilan.

2. a)

En urgence, le principe du traitement est de régulariser rapidement la PA d'autant qu'il existe des signes fonctionnels d'intolérance (céphalées, bouffées vasomotrices, etc.) La régularisation est encore plus urgente si les résultats biologiques viennent confirmer cette intolérance en favorisant les inhibiteurs calciques pour leur efficacité lors d'une administration intraveineuse à la seringue électrique, leur maniabilité et leur moindre retentissement sur un éventuel bilan biologique à la recherche d'une cause.

En effet, les β -bloquants sont gênants pour la recherche d'un phéochromocytome et les diurétiques le deviennent en cas de syndrome de Conn.

Un relais *per os* par un traitement de fond, dont les modalités seront fonction du bilan étiologique, sera mis en place dès la 48^e heure.

3. Tous les examens peuvent être intéressants, mais doivent être demandés à bon escient.

Le bilan paraclinique d'une poussée tensionnelle ou d'une HTA chronique, est double : bilan du retentissement, bilan étiologique. Ces deux bilans respectent une démarche pratique allant du plus simple et du moins agressif au plus compliqué, selon l'orientation des premières étapes.

a), b), c) sont faciles à réaliser, sans risque et font partie du bilan de retentissement de l'HTA.

d) l'échographie cardiaque, facile à réaliser, est justifiée en cas d'HTA sévère ou chronique. L'hypertrophie ventriculaire gauche et son éventuelle régression sont un facteur pronostique.

e) catécholamines urinaires et activité rénine plasmatique sont demandées en cas d'orientation étiologique spécifique.

f) l'échographie abdominale avec étude du flux des artères rénales, à la recherche d'une sténose, est facile à réaliser. Elle se justifie en cas d'HTA sévère et résistante ainsi qu'en cas d'HTA inexpliquée chez le sujet jeune.

L'artériographie rénale, examen invasif, se justifie en dernière intention sur orientation étiologique motivée.

Cas n° 2 : hypertension artérielle essentielle

Un homme de 35 ans consulte un cardiologue, envoyé par son médecin traitant, car à deux reprises les chiffres tensionnels retrouvés se sont situés à 150/95 mmHg.

L'interrogatoire montre un patient totalement asymptomatique. Ses facteurs de risque associent : un tabagisme (deux paquets par jour depuis 10 ans), une cholestérolémie à 3,10 g/L (8 mmol/L), une HTA connue et traitée chez ses deux parents, une surcharge pondérale (90 kg pour 1,68 m) et aucune activité sportive.

La PA mesurée dans le cadre du service national était à 150/100 mmHg et le patient n'est pas diabétique.

L'examen clinique retrouve une PA à 170/110 mmHg (bras droit) et 160/100 mmHg (bras gauche).

Les bruits du cœur sont réguliers avec éclat du B2 aortique. Il n'y a aucun signe d'insuffisance cardiaque et les pouls sont perçus et symétriques. Aucun souffle n'est décelé, aucun déficit neurologique et les fosses lombaires sont libres.

QUESTIONS

1. Quelle pathologie cela évoque-t-il ?

- a) HTA systolo-diastolique chronique.
- b) Hypertension artérielle maligne.
- c) Phéochromocytome.

2. Quels sont les examens à mettre en œuvre ?

- a) Ionogramme, urée, créatinine sériques.
- b) Protéinurie, fond d'œil.
- c) ECG.
- d) Échocardiogramme.
- e) Catécholamines urinaires, activité rénine plasmatique.
- f) Échographie abdominale, artériographie rénale.

3. Quelle thérapeutique mettre en œuvre en première intention ?

- a) Abstention thérapeutique.
- b) Règles hygiéno-diététiques.
- c) Monothérapie.
- 4) En cas de traitement médicamenteux, quel antihypertenseur suggérez-vous ?

RÉPONSES

1. a)

Il s'agit d'une HTA de stade 1 asymptomatique, sans complication clinique évidente : sur les antécédents, sur l'ancienneté, sur les facteurs de risque associés, il s'agit vraisemblablement d'une HTA essentielle mais un 1^{er} bilan clinique et biologique sera nécessaire pour évaluer la tolérance et éliminer une HTA secondaire.

2. a), b), c)

Comme dans le cas de la poussée tensionnelle, il faut respecter le principe du double bilan retentissement-recherche étiologique, ainsi que la place respective des examens les uns par rapport aux autres, fondée sur les arguments cliniques et les résultats des premiers examens pratiqués.

3. a), b)

D'abord, il faut confirmer l'HTA en refaisant des mesures après au moins 10 min de repos. Si les chiffres tensionnels sont > 140/90 mmHg à trois consultations à 1 mois d'intervalle, le diagnostic est confirmé. Cette attitude est possible en l'absence de signes de gravité.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques est impérative : exercice physique, régime hypocalorique, diminution, voire arrêt du tabac, avec mise place d'un soutien psychologique.

La prise en charge médicamenteuse ne sera envisagée que si aucune amélioration n'est obtenue malgré trois mois minimum de mesures hygiéno-diététiques.

4) Les β-bloquants sont efficaces chez le sujet jeune mais la tolérance n'est pas toujours bonne (perturbations du métabolisme lipidique, trouble de la libido, etc.).

Les diurétiques ainsi que les anti-HTA centraux sont rarement utilisés en première intention chez l'adulte jeune.

Les inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire et à longue durée d'action peuvent être envisagés. Des problèmes d'œdèmes des membres inférieurs peuvent éventuellement survenir.

Les IEC à durée de vie longue ainsi que les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II pourraient être essayés en première intention.

Une évaluation est réalisée au bout de 3 mois.

Globalement, le taux d'efficacité est de 70 à 80 %. En cas d'échec, une bithérapie sera mise en œuvre.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AGODOA L.Y., APPEL L., BAKRIS G.L., BECK G., BOURGOIGNIE J., BRIGGS J.P. *et al.* for the African American study of kidney disease and hypertension study group. — Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285, 2719-2728.

ATALLAH A.N., HOFMEYER G.J., DULEY L. — Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane library, issue 1*. Oxford, update software, 2000.

THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. — Major outcomes in

- moderately hypercholesterolemic hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, 288, 2998-3007.
- THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. — Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Heart attack trials. *JAMA*, 2002, 288, 2981-2997.
- AMAR J., CHAMONTIN B., SALVADOR M. — Traitement de l'HTA chez le diabétique. *Presse Med.*, 2000, 29, 749-755.
- ANAES. — Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle. *Presse Med.*, 2000, 29, 1876-1882. Ou sur www.sante.fr ou www.anaes.fr - rubrique : « publications ».
- BELMIN J. — L'hypertension du sujet âgé. *Presse Méd.* 1999, 28, 862-868.
- BEAUFILS. — Hypertension artérielle au cours de la grossesse. *Cardiologie pratique*, 1996, 362.
- BELMIN J., VALLÉE J.-P. — Les médicaments de l'HTA du sujet âgé : la querelle des anciens et des modernes. *Presse Med.*, 2000, 29, 1177-1179.
- BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. — Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2000, 356, 1955-1964.
- BOBBIE G. — Les plurithérapies fixes microdosées en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle : rationnel et méthodologie de développement. *Lettre Pharmacologie*, 1998, 12, 133-138.
- BRENNER B.M., COOPER M.E., DE ZEEUW D., KEANE W.F., MITCH W.E., PARVING H.H. *et al.* — Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 354, 861-869.
- BROWN M.J., PALMER C.R., CASTAIGNE A., DE LEEUW P.W., MANCIA G., ROSENTHAL T., RUILOPE L.M. — Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study : intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000, 356, 366-372.
- CAMBOU J.-P. — Risque absolu et décision d'intervention chez le malade hypertendu. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 503-509.
- CHALMERS J. *et al.*, WORLD HEALTH ORGANIZATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION GUIDELINES COMMITTEE. — « 1999, World health organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension ». *J. Hypertens.*, 1999, 17, 151-185.
- CHAMONTIN B. — Hypertension artérielle de l'adulte. *Rev. Praticien*, 1997, 47, 1953-1966.
- Choix d'un anti-HTA après 70 ans. *Prescr.*, 2000, 20, 537-538.
- COUDERT P., RUBAT C., CHOPINEAU J. — Les antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II. *Actualités Pharmaceutiques*, 1998, 360, 70-72.
- CUSPIDI C., MACCA G., SAMPIERI L., MICHEV I., SALERNO M., FUSI V. *et al.* — High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J. Hypertens.*, 2001, 19, 2063-2070.
- CUSPIDI C., MUIESAN M.L., VALAGUSSA L., SALVETTI A., DI BIAGIO C., AGABITI-ROSEI E. *et al.* on behalf of the CATCH investigators. — Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension : the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens.*, 2002, 20, 2293-2300.
- DAHLÖF B., DEVEREUX R.B., KJELDSEN S.E., JULIUS S., BEEVERS G., DE FAIRE U. *et al.* — Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359, 995-1003.
- DAHLÖF B., ZANCHETTI A., DIEZ J., NICHOLLS M.G., YU C.M., BARRIOS V. *et al.* — Effect of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.*, 2002, 20, 1855-1864.
- DE SWIET M. — Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet*, 2000, 355, 81-82.
- DEKKER G., SIBAI B. — Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet*, 2001, 357, 209-215.
- DENOLLE T. — La mesure de la pression artérielle. *Cardiologie pratique*, 1996, 375.
- Dictionnaire Vidal*, 2007.
- DEVEREUX R.B., PALMIERI V., SHARPE N., DE QUATTRO V., BELLA J.N., DE SIMONE G. *et al.* — Effects of once-daily ACE inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation*, 2001, 104, 1248-1254.
- DEVEREUX R.B., PALMIERI V., LIU J.E., WACHTELL K., BELLA J.N., BOMAN K. *et al.* — Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension : the losartan intervention for endpoint reduction study. *J. Hypertens.*, 2002, 20, 1445-1450.
- DUFOUR P., SUBTIL D., PUECH F. — L'hypertension artérielle de la grossesse. *Rev. Prat.*, 2000, 50, 1231-1238.
- EICHER J.-C., WOLF J.E. — Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : principes et règles d'utilisation. *Rev. Praticien*, 1998, 48, 771-777.
- ESTACIO R.O., JEFFERS B.W., GILFORD N., SCHRIER R.W. — Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23 (suppl2), B54-B64.
- EZZATI M., LOPEZ A.D., RODGERS A., VANDER HOORN S., MURRAY C.J. — Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002, 360, 1347-1360.
- FAGARD R.H. — Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2001, 33 (suppl), S484-S492.
- FAUVEL J.-P., LAVILLE M. — La néphropathie hypertensive : une cause croissante d'insuffisance rénale. *Presse Med.*, 2001, 30, 81-86.
- FRANKLIN S.S., WONG N.D. — Cardiovascular risk evaluation : an inexact science. *J. Hypertens.*, 2002, 20, 2127-2130.
- GILGENKRANTZ J.-M. — Traitement de l'hypertension artérielle. In : *Thérapeutique en pathologie cardiovasculaire : de la pharmacologie à la prescription*, Gilgenkrantz J.-M., Royer R.-J., Zannad F. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1987, 551-563.
- GIRERD X., HANON O. — Prise en charge du malade dont l'hypertension résiste aux traitements. *Rev. Praticien* 1999, 49, 527-531.

- GIRERD X. — Prise en charge de l'HTA essentielle isolée (avis d'expert). *Presse Méd.*, 2000, 29, 1856.
- GIRERD X. *et al.* — Évaluation de l'observance du traitement antihypertenseur. *Presse Méd.*, 2001, 30, 1044-1048.
- GOSSE P., SHERIDAN D.J., ZANNAD F., DUBOURG O., GUERET P., KARPOV Y *et al.* — Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide 1,5 mg vs enalapril 20 mg; the LIFE study. *J. Hypertens.*, 2000, 18, 1465-1475.
- GUÉDON. — Actualités en hypertension. *Cardiologie pratique*, 1996, 387.
- GUEYFFIER F. — Essais thérapeutiques dans l'hypertension artérielle. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 512-518.
- HANSSON L., HEDNER T., LUND-JOHANSEN P., KJELSDEN S.E., LINDHOLM L.H., SYVERSTEN J.O. *et al.* — Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the nordic diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000, 356, 359-365.
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) — *Prise en charge des pateints atteints d'HTA*. Recommandations pour la pratique clinique, juillet 2005.
- HERPIN D. — Retentissement de l'hypertension artérielle sur le cœur. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 491-494.
- JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. — The 6th report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, 1997, 157, 2413-2446.
- IMBS J.-L., STÉPHAN D., GRIMA M. — Diurétiques. *Techniques-Encycl. Méd.-Chir., Thérapeutique*, 25-355-B-20, Paris, 1994, 11 p.
- JACKSON R. — Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ*, 2000, 320, 709-710.
- JEUNEMAÎTRE X. — Génétique humaine de l'hypertension artérielle. *In: Cardiologie pratique*, 1996, 375.
- JOBBE DUVAL M. — Fréquence cardiaque, facteur de risque de morbi-mortalité chez l'hypertendu. *Cardiologie pratique*, 1996, 372.
- JULIEN J. — Hypertension réfractaire. *Cardiologie pratique*, 1997, 396.
- JOLY D., ANGLICHEAU D., GRÜNFELD J.-P. — Mécanismes de l'hypertension artérielle essentielle. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 477-481.
- KNIGHT M., DULEY L., HENDERSON-SMART D.J., KING J.F. — Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). *In: The Cochrane library, issue 1*. Oxford, update software, 2000.
- LAURENT S. BOUTOUYRIE P. — Retentissement de l'hypertension essentielle sur artères. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 495-502.
- LE ROUX A., MONTAGNE O. — Crise aiguë hypertensive. *Rev. Prat.*, 2000, 50, 317-320.
- LINDHOLM L.H., IBSEN H., DAHLÖF B., DECEREUX R.B., BEEVERS G., DE FAIRE U. *et al.* — Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359, 1004-1010.
- KJELSDEN S.E., DAHLÖF B., DEVEREUX R.B., JULIUS S., AURUP P., EDELMAN J. *et al.* — Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA*, 2002, 288, 1491-1498.
- LEVINE R.J., EWELL M.G., HAUTH J.-C., CURET L.B., CATALANO P.M., MORRIS C.D. *et al.* — Should the definition of pre-eclampsia include a rise in diastolic pressure of ≥ 15 mmHg to a level > 90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 787-792.
- LRP — Les recommandations contestables et contestées de l'OMS dans l'HTA. *Prescr.*, 1999, 19, 378-381.
- LRP — Anémie due aux IEC et au losartan chez les insuffisants rénaux. *Prescr.*, 1999, 19, 597-598.
- LRP — Latanoprost collyre et HTA; Mieux prendre en charge l'HTA; l'HTA après 80 ans; Les activités physiques en prévention cardiovasculaire. *Prescr.*, 2000, 20, 41-56.
- LRP — Mortalité accrue sous moxonidine chez des insuffisants cardiaques. *Prescr.*, 2000, 20, 280-281.
- LRP — Choix d'un hypertenseur après 70 ans. *Prescr.*, 2000, 20, 537-538.
- LRP — Association alpha-bloquant à visée urologique aux alpha-bloquants antiHTA: déconseillée. *Prescr.*, 2000, 20, 596-598.
- LRP — HTA: penser aux actions non médicamenteuses. *Prescr.*, 2001, 21, 457-458.
- MALLION J.-M. — Mesure de la pression artérielle et diagnostic de l'hypertension. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 483-488.
- MALMQVIST K., KAHAN T., EDNER M., HELD C., HAGG A., LIND L. *et al.* — Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J. Hypertens.*, 2001, 19, 1167-1176.
- MILON H. — Prise en charge de l'HTA à risque ou compliquée. *Presse Méd.*, 2000, 29, 1861.
- MOUNIER-VEHIER C., EQUINE O., VALAT-RIGOT A.-S., DEVOS P., CARRE A. — Syndromes hypertensifs de la femme enceinte: physiopathologie, définitions et complications évolutives materno-fœtales. *Presse Méd.*, 1999, 28, 880-885.
- MOUNIER-VEHIER C., EQUINE O., VALAT-RIGOT A.S., DEVOS P., CARRE A. — Syndromes hypertensifs de la femme: prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Presse Méd.*, 1999, 28, 886-891.
- MOUNIER-VEHIER C., DEVOS P. — Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. *Presse Méd.*, 2001, 30, 1072-1075.
- MOURAUD J.-J. — Hypertension artérielle essentielle: pour la pratique. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 532-535.
- O'BRIEN E., WAEBER B., PARATI G., STAESSEN J., MYERS M.G. — Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*, 2001, 322, 531-536.
- O'BRIEN E., ASMAR R., BEILIN L., IMAI Y., MANCIA G., MENGDEN T. *et al* on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. — European Society of Hypertension recommendations for conventional ambulatory and home blood pressure measurement. *J. Hypertens.*, 2003, 21, 821-848.
- OATES J.-A. — « Les médicaments antihypertenseurs et le traitement de l'hypertension ». *In: Goodman & Gilman: Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*, 9^e édition, Tillement J.-P., McGraw-Hill, 1998, 785-812.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. — *La lutte contre l'hypertension. Rapport d'un comité OMS d'experts*. Genève, OMS 1996, n° 862.

- PRIMATESTA P., BROOKES M., POULTER N.R. — Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension*, 2001, 38, 827-832.
- PRIMATESTA P., FALASCHETTI E., GUPTA S., MARMOT M.G., POULTER N.R. — Association between smoking and blood pressure : evidence from the health survey for England. *Hypertension*, 2001, 37, 187-193.
- PROGRESS COLLABORATIVE STUDY GROUP. — Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358, 1033-1041.
- RICHARD V. — Association fixe trandolapril 2 mg - vérapamil LP 180 mg dans l'HTA : bases pharmacologiques et intérêt clinique. *Lettre du Pharmacologue*, 1999, 13, 148-152.
- RUILOPE L.M., SALVETTI A., JAMERSON K., HANSSON L., WARNOLD I., WEDEL H., ZANCHETTI A. — Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, 218-225.
- RUZICKA M., LEENEN F.H.H. — Monothérapies versus associations thérapeutiques dans le traitement de 1^{re} intention de l'HTA non compliquée. *Drugs*, 2001, 61 (7), 943-954.
- SACKS F.M. *et al.* — Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N. Eng. J. Med.*, 2001, 344, 3-10.
- SAFAR M., BLACHER J. — L'hypertension artérielle et sa thérapeutique. *Presse Med.*, 2000, 29, 756-759.
- SAFAR M., MOURAD J.-J. — Les diurétiques dans le traitement de l'HTA. *Presse Med.*, 2001, 30, 829-833.
- SACKS F.M., SVETKEY L.P., VOLLMER W.M., APPEL L.J., BRAY G.A., HARSHA D. *et al.* — Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH - sodium collaborative research group. *N. Eng. J. Med.*, 2001, 344, 3-10.
- SEVER P.S., DALHÖF B., POULTER N.R., WEDEL H., BEEVERS G., CAULFIELD M. *et al.* for the ASCOT investigators. — The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The anglo-scandinavian cardiac outcomes trial : lipid lowering arm (ASCOT : LLA). *Lancet*, 2003, 361, 1149-1158.
- STAESSEN J.A., WANG J., THUS L. — Cardiovascular prevention and blood pressure reduction : a qualitative overview updated until march 2003. *J. Hypertens.*, 2003, 21, 1055-1076.
- TCHERDAKOFF Ph. — Comment choisir un traitement antihypertenseur. In : *Médecorama*. 1990, 289.
- THE TOBACCO USE AND DEPENDENCE CLINICAL PRACTICE GUIDELINE PANEL, STAFF, AND CONSORTIUM REPRESENTATIVES. — A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence : a US public health service report. *JAMA*, 2000, 283, 3244-3254.
- TONSTAD S., FARSANG C., KLÄNE A., LEWIS K., MANOLIS A., PERROUHOUD A.P. *et al.* — Bupropion for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease : a multicentre, randomised study. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 947-956.
- TOURNIER B., GIRERD X., SAFAR M. — Hypertension artérielle systolique. *Lettre Pharmacologue*, 12, 2, 23-28.
- VALLÉE J.-P. — Sixième rapport du Joint National Committee sur la prévention, la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypertension artérielle. *Presse Méd.*, 1999, 28 (16), 853-858.
- VON DADELSZEN P., ORNSTEIN M.P., BULL S.B., LOGAN A.G., KOREN G., MAGEE L.A. — Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension : a meta-analysis. *Lancet*, 2000, 355, 87-92.
- WAEBER B. — Stratégies de traitement dans l'hypertension artérielle essentielle. *Rev. Praticien*, 1999, 49, 520-525.
- WAEBER B., BRUNNER H.R. — Antihypertenseurs. In : *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Schorderet M., Frison-Roche/Slatkine, Paris/Genève, 1998, 131-154.
- WING L.M.H., REID C.M., RYAN P., BEILIN L.J., BROWN M.A., JENNINGS G.L.R. *et al.* — A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 583-592.
- WRIGHT J.T., BAKRIS G., GREENE T., AGODOA L.Y., APPEL L.J., CHARLESTON J. *et al.* for the African American study of kidney disease and hypertension study group. — Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertension kidney disease : results from the AASK trial. *JAMA*, 2002, 288, 2421-2431.
- ZANCHETTI A., HANSSON L., DAHLÖF B., ELMFELDT D., KJELDSSEN S., KOLLOCH R. *et al.* — Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT study group. *J. Hypertens.*, 2001, 19, 1149-1159.
- ZANCHETTI A., RUILOPE L.M., CUSPIDI C., MACCA G., VERSCHUREN J., KERSELEARS W. — Comparative effects of ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J. Hypertens.*, 2001, 19 (suppl2), S92.
- ZANCHETTI A., HANSSON L., DAHLÖF B., JULIUS S., MENARD J., WARNOLD I., WEDEL H. — Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J. Hypertension*, 2002, 20, 2301-2307.
- ZANCHETTI A., RUILOPE L.M. — Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus : what guidance from recent controlled randomized trials ? *J. Hypertens.*, 2002, 20, 2099-2110.
- ZANCHETTI A., CREPALDI G., BOND G., GALLUS G., VEGLIA M., MANCIA G. — Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension : results of the plaque hypertension lipid lowering Italian study (PHYLLIS). *J. Hypertens.*, 2003, 21 (suppl 4), S346.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	74
Physiopathologie de l'angor	74
Différentes formes d'angor	74
Épidémiologie	76
Symptomatologie	76
Médicaments utilisables dans l'angor stable et les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST	76
Médicaments antiangineux	76
Antiagrégants plaquettaires	79
Héparines	79
Nouveaux anticoagulants	79
Techniques chirurgicales : méthodes de revascularisation	79
Critères de choix thérapeutique	80
Stratégie thérapeutique dans l'angor stable ..	80
Identification et réduction des facteurs de risque ..	80
Traitement médicamenteux	80
Traitement par revascularisation myocardique ..	83
Stratégie thérapeutique dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST (angor instable et infarctus sans sus-décalage du segment ST)	83
Thérapeutique antithrombotique	84
Thérapeutique antiangineuse	85
Thérapeutique hypocholestérolémiante	86
Techniques de revascularisation myocardique ..	86
Stratégie thérapeutique dans l'ischémie silencieuse ..	86
Stratégie thérapeutique dans l'angor de Prinzmetal ..	86
Optimisation thérapeutique	87
Optimisation posologique	87
Posologie et plan de prise	87
Adaptation posologique	88
Optimisation de l'administration	88
Médicaments antiangineux	88
Prévention de l'iatropathologie	89
Prévention des risques majeurs	89
Prévention des effets indésirables	91
Conseils au patient	93
CE QU'IL FAUT RETENIR	94
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	95
Références bibliographiques	98

6

Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

Chapitre révisé pour cette édition par :

Xavier Dode

Praticien hospitalier pharmacien

Cécile Djian

Interne en pharmacie

Xavier Armoiry

Praticien hospitalier, pharmacien

Éric Bonnefoy

Praticien hospitalier, cardiologue

Denis Angoulvant

Assistant chef de clinique, cardiologue

Gilles Aulagner

*Professeur de pharmacie clinique, Nancy,
Chef de service, praticien hospitalier, pharmacien*

*Hôpital cardiologique Louis Pradel,
hospices civils de Lyon, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Martine Postaire

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France*

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris;
professeur, pharmacie clinique, faculté de pharmacie,
Paris-XI, Châtenay-Malabry, France*

Éric François

*Praticien hospitalier, cardiologue,
centre hospitalier de Saint-Cloud,
service de cardiologie, Saint-Cloud, France*

GÉNÉRALITÉS

La nosologie, la prise en charge et le pronostic des formes aiguës de la maladie coronarienne ont changé depuis une dizaine d'années. Si l'on parle encore **d'angine de poitrine** (ou **angor**) **stable d'effort**, on ne parle plus de syndromes de menaces et d'infarctus avec ou sans onde Q. Les formes aiguës de la maladie coronarienne sont maintenant regroupées sous le vocable très général de **syndromes coronariens aigus (SCA)** qui se répartissent en différents sous-groupes. Ce terme de « syndromes coronariens aigus » reflète une physiopathologie commune : la rupture d'une plaque d'athérome dans une artère coronaire et la constitution à ce niveau d'une quantité plus ou moins importante de thrombus. Cet ensemble, plaque d'athérome et thrombus, peut évoluer de façons très différentes, c'est-à-dire qu'il peut régresser presque complètement ou au contraire s'amplifier au point d'occlure l'artère coronaire complètement et sur une longue portion. Cette variabilité dans l'évolution physiopathologique se traduit par des tableaux cliniques très différents. La classification actuelle des syndromes coronariens aigus utilise un premier « pivot », l'électrocardiogramme. Les syndromes coronariens aigus se divisent donc en fonction de l'électrocardiogramme initial en SCA avec et sans sus-décalage du segment ST.

Les **syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST** correspondent pour l'essentiel à ce que l'on appelait l'infarctus aigu du myocarde (cette pathologie n'est pas traitée dans ce chapitre). En l'absence de sus-décalage du segment ST, on parle de **SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA^{SSdST})**.

Pour classer les patients de ce second groupe, on utilise un deuxième pivot : le dosage de troponine à l'admission et dans les heures qui suivent. Si ce dosage est positif, on parlera **d'infarctus sans sus-décalage du segment ST**. S'il est négatif, on parlera **d'angor instable**. La prise en charge des angors instables et des infarctus sans sus-décalage du segment ST est différente.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANGOR

L'angor est un syndrome thoracique douloureux dû à une ischémie myocardique par carence transitoire et réversible en oxygène liée à une insuffisance de débit coronaire. Physiologiquement, la circulation coronaire a pour fonction d'apporter l'oxygène et les métabolites nécessaires au myocarde. Au repos, dans les conditions de base, la presque totalité des réserves d'oxygène est puisée à partir du sang artériel coronaire. Pendant un exercice physique, les besoins en oxygène sont augmentés au niveau myocardique et l'apport d'oxygène supplémentaire ne peut se faire que grâce à une vasodilatation coronaire importante. La vasodilatation coronaire est régulée par libération, au niveau de l'endothélium coronaire, de substances vasodilatatrices. Parmi ces substances, le monoxyde d'azote est la plus importante.

Les besoins en oxygène du myocarde sont directement déterminés par l'activité contractile au niveau ventriculaire et sont fixés par trois facteurs : la fréquence cardiaque, l'inotropie et la tension pariétale myocardique.

L'insuffisance coronaire apparaît en cas d'inadéquation entre besoins en oxygène du myocarde et apports par la circulation coronaire. L'inadéquation peut être due :

- à une augmentation des besoins en oxygène (ischémie secondaire) liée à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou de la contractilité myocardique ;
- à une diminution du débit coronaire (ischémie primaire), liée à un spasme vasculaire coronaire.

Globalement chez l'homme, l'insuffisance coronaire est provoquée par une sténose athéromateuse au niveau des coronaires. Cette sténose peut être aggravée par :

- une thrombose pouvant entraîner une occlusion de l'artère ;
- un spasme artériel coronaire, d'origine neurogène et susceptible d'accentuer la sténose initiale.

L'angor est caractérisé par une douleur de type angineuse due à l'ischémie myocardique avec anaérobiose. Les récepteurs sensitifs sont situés dans les espaces périvasculaires coronaires et sont sensibles à l'accumulation de métabolites anaérobiques, notamment les ions lactates et H⁺.

La plupart des syndromes coronariens aigus ont comme substrat anatomique commun une rupture ou une érosion d'une plaque d'athérome. Il se forme à ce niveau une quantité variable de thrombus susceptible de limiter le flux coronaire vers le myocarde d'aval et d'emboliser (Libby, 2001). Il est classique de dire que lors des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST, le thrombus n'obstrue pas complètement la lumière artérielle. C'est le plus souvent vrai. D'après Heeschen (1999), seulement 16 % des SCA^{SSdST} sont associés à une obstruction complète de l'artère coronaire.

Différentes formes d'angor

L'ischémie myocardique peut revêtir plusieurs syndromes et formes cliniques dont la dénomination a évolué : l'angor stable, l'ischémie myocardique silencieuse, l'angor de Prinzmetal, les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST ; ces différentes situations pouvant évoluer vers l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

► Angor stable ou angor d'effort

C'est une ischémie myocardique liée à un rétrécissement coronaire athéroscléreux fixe empêchant le flux coronaire de s'adapter à une augmentation de demande en oxygène. Une classification fonctionnelle a été proposée par la Société canadienne de cardiologie (Campeau, 1976) et une deuxième par la *New York Heart Association* (tableau 6.1).

Globalement, dans le cas d'un angor stable, les crises sont peu fréquentes et sensibles au traitement. Le patient reste le plus souvent asymptomatique sous traitement antiangineux bien conduit.

6. Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

Tableau 6.1. Classification de l'angor stable selon la Société canadienne de cardiologie (SCC) ou selon la New York Heart Association (NYHA).

Classes	Symptômes	
	SCC	NYHA
Classe I	Angor pour des efforts physiques violents ou effectués rapidement ou prolongés ou sportifs	Absence d'angor pour une activité physique habituelle
Classe II	Angor à la marche rapide ou sur terrain accidenté, par temps froid, en postprandial, en cas de stress ou dans les heures qui suivent le réveil Angor à la montée de plus d'un étage d'escalier à la marche normale	Angor pour une activité physique habituelle
Classe III	Angor à la marche en terrain plat couvrant un à deux pâtés de maison Angor à la montée d'un étage d'escalier à marche normale	Angor pour une activité physique inférieure à l'activité physique habituelle
Classe IV	Angor à la marche de quelques pas ou lors de la toilette ou au repos	Angor pour le moindre effort physique ou au repos

► Ischémie myocardique silencieuse

Comme son nom l'indique, l'ischémie myocardique silencieuse correspond à la présence d'une ischémie au niveau myocardique en absence de tout symptôme. Elle partage le même pronostic que l'angor stable et doit, par conséquent, être traitée de la même façon.

Trois types d'ischémies myocardiques silencieuses peuvent être discernés selon la classification de Cohn (tableau 6.2).

► Syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

L'occlusion artérielle est partielle ou intermittente. Au sein de ces SCA^{SSdST}, on distingue :

- l'angor instable ;
- l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST suivant qu'il y a ou pas libération de marqueurs de nécrose myocardique (troponines). Ces deux formes de SCA^{SSdST} ont un substrat physiopathologique commun à savoir un accident athérombotique mais leur pronostic

et leur prise en charge diffèrent en raison du gradient de sévérité qui les distingue. Ils constituent une urgence et nécessitent une hospitalisation pour optimisation de traitement.

• Angor instable

Il correspond :

- soit à une augmentation brutale de la gravité d'un angor stable ou d'effort (augmentation de la durée et/ou de la fréquence) ;
- soit à l'apparition de crises au repos.

Les angors instables peuvent rapidement évoluer vers un infarctus du myocarde ou vers des troubles ventriculaires gauches graves.

Une classification combinant l'origine de l'angor, la sévérité et le traitement en cours lors de la survenue a été proposée par Braunwald (1989) (tableau 6.3).

L'angor instable est caractérisé par l'association de ces trois critères (exemple : I A 1).

Tableau 6.2. Classification de l'ischémie myocardique selon Cohn.

Types	Circonstances d'apparition
Type I	Chez le sujet totalement asymptomatique. Elle est découverte lors d'un bilan cardio-vasculaire
Type II	Après un infarctus du myocarde
Type III	Chez des patients alternant des phases d'angor et des phases asymptomatiques

Tableau 6.3. Classification de l'angor instable selon Braunwald.

Sévérités de la clinique	I. Survenue récente d'un angor d'effort sévère, <i>de novo</i> (survenue brutale) ou <i>crescendo</i> (aggravation progressive d'un angor stable) II. Angor de repos subaigu : douleurs apparues au cours du dernier mois mais absentes au cours des dernières 48 heures III. Angor de repos aigu : douleurs survenues dans les dernières 48 heures
Origines	A. Angor instable secondaire à une pathologie extra-coronaire (fièvre, hypotension, hyperthyroïdie, etc.) B. Angor instable primaire en absence de causes extra-coronaires C. Angor postinfarctus du myocarde, en cas d'apparition dans les deux premières semaines de la phase aiguë d'un infarctus
Traitements en cours	1. Survenue en absence de traitement antiangineux 2. Survenue sous traitement correct (trithérapie antiangineuse) 3. Survenue sous traitement maximal (trithérapie dont dérivés nitrés par voie intraveineuse) n'empêchant pas la survenue de l'angor instable

Remarque. — L'angor spontané survient fréquemment au repos chez le patient alité. Les douleurs sont plus longues, plus intenses et moins sensibles à la trinitrine. Il doit être considéré comme un angor instable.

• Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST

Plusieurs travaux de la littérature ont montré que l'élévation des marqueurs myocardiques et essentiellement des troponines I et T au cours d'épisodes d'angor instable était prédictive d'un plus mauvais pronostic en termes d'infarctus ou de décès précoces. L'élévation de ces marqueurs démontre l'existence de lésions minimes du myocarde et permet donc de classer ces patients comme ayant un « infarctus sans onde Q » grâce aux nouvelles définitions de l'infarctus. Cette terminologie est cependant moins utilisée actuellement car il s'agit d'un diagnostic *a posteriori* chez des patients ayant eu un syndrome coronarien aigu avec élévation des marqueurs de nécrose sans constitution d'une séquelle d'IDM visible sur l'ECG post-critique (onde Q de nécrose). On préfère la terminologie moderne d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI chez les Anglo-Saxons) qui est un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST mais avec élévation de la troponine I signant la mort de cardiomyocytes. Le plus souvent cette forme clinique évoluera vers un infarctus avec onde Q. Sa prise en charge se rapproche de celle de l'infarctus avec sus-décalage du segment ST en termes d'agressivité du traitement antithrombotique.

• Angor de Prinzmetal

Un spasme artériel est fréquemment responsable du déclenchement d'un angor instable. Ce spasme peut donner lieu :

- soit à l'angor de Prinzmetal ;
- soit à un angor instable classique.

L'angor de Prinzmetal se caractérise par des crises spontanées, souvent nocturnes, avec sus-décalage du segment ST et troubles du rythme et de la conduction. Cependant, il est sensible à la trinitrine, ce qui le différencie de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Épidémiologie

► Épidémiologie de l'angor stable

Il survient plus volontiers après 50 ans et plus fréquemment chez l'homme, favorisé par les facteurs de risque associés : diabète, dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle, obésité, hérédité. La prévalence précise est difficile à chiffrer, très variable suivant les pays, plus élevée dans les pays industrialisés (2 000/100 000 environ). En France, la prévalence est plus élevée dans le Nord du pays que dans le Sud. L'angor stable est la forme d'expression clinique la plus fréquente de la maladie coronaire. La mortalité annuelle des angineux stables est de 1 à 3 % (Monassier, 2007).

► Épidémiologie des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

La fréquence des SCA^{SSdST} est supérieure à celle des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage. Elle serait de l'ordre de 4 à 6 pour 1 000 habitants par an. Pendant la phase hospitalière, la mortalité des SCA^{SSdST} est plus faible que celle de l'infarctus avec sus-décalage, mais à un an, la mortalité est identique. Les diabétiques, les sujets âgés ou les patients souffrant d'insuffisance rénale sont à très haut risque. La mortalité à un mois est de l'ordre de 2,5 à 4 %, le taux de décès plus infarctus étant de l'ordre de 6 à 15 %. À 6 mois, le taux de décès est de l'ordre de 6 à 7 % et le taux de décès plus infarctus est de l'ordre de 18 à 20 % (Bhatt, 2004 ; Hasdai, 2003). La terminologie des SCA^{SSdST} prête toujours à une certaine ambiguïté. Les SCA^{SSdST} peuvent être associés à une destruction myocardique. Elle est identifiée par la concentration de troponine, normalement indétectable chez les sujets sains. On parle alors « d'infarctus sans sus-décalage du segment ST » (ou *Non ST Elevation Myocardial Infarction* : NSTEMI). Cela concerne environ 20 % des SCA^{SSdST}. En l'absence d'augmentation de troponine, on parle encore d'angor instable. Le cadre clinique des SCA^{SSdST} apparaît donc très vaste et le pronostic de ces patients est effectivement très inégal.

Symptomatologie

La douleur est le signe principal de l'angor. Lors d'un angor stable, elle présente les caractéristiques suivantes :

- elle est d'apparition brutale à l'effort, classiquement à la marche, plus fréquemment en période postprandiale ;
- elle est située au niveau thoracique antérieur, rétrosternal ;
- elle présente des irradiations dans le membre supérieur gauche, au niveau interne du bras avec parfois une sensation de « menottes au poignet » ;
- elle est de type constrictif, intense, angoissante et impose l'arrêt immédiat de l'effort ;
- elle est suivie d'éruptions quand elle cesse ;
- elle cède à la prise de trinitrine.

En principe, elle ne dépasse pas 15 min dans l'angor stable. Si elle persiste, le patient doit consulter pour une recherche d'évolution vers un syndrome coronarien aigu.

MÉDICAMENTS UTILISABLES DANS L'ANGOR STABLE ET LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS SUS-DÉCALAGE DU SEGMENT ST

Médicaments antiangineux

► Dérivés nitrés

Ce sont des vasodilatateurs périphériques et coronaires agissant par :

- augmentation de l'apport en oxygène au myocarde par :
 - dilatation des troncs coronaires épicardiques et de la circulation collatérale,
 - dilatation coronaire au niveau de la sténose,

6. Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

- amélioration de la perfusion sous-endocardique par diminution de la précharge ;
- réduction de la demande en oxygène du myocarde par :
 - réduction de la précharge grâce à une vasodilatation veineuse et une réduction du retour veineux,
 - réduction modérée de la postcharge grâce à une réduction de la compliance artérielle et des résistances périphériques.

Ces effets vasodilatateurs sont obtenus par transformation de la nitroglycérine en oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO), présentant les mêmes effets vasodilatateurs sur le tonus vasculaire que le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF ou NO physiologique produit par l'endothélium). Le NO augmente le taux tissulaire de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), ce dernier entraînant la phosphorylation des protéines de la cellule musculaire lisse et de ce fait, une vasodilatation.

► Molsidomine/linsidomine

La molsidomine est un promédicament appartenant à la classe des sydnonymines, transformée au niveau hépatique en un métabolite actif (linsidomine) lui conférant des propriétés vasodilatrices veineuses et coronaires voisines de celles des dérivés nitrés.

► β -bloquants

Ils réduisent la consommation en oxygène par :

- réduction de la fréquence cardiaque ;
- réduction de la contractilité myocardique.
- réduction de la pression artérielle systolique à l'effort.

Ils augmentent le flux sanguin myocardique au niveau de l'ischémie par allongement du remplissage diastolique et réduction de la vasoconstriction coronaire à l'effort.

L'efficacité est supérieure pour les β -bloquants dénués d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Les β -bloquants indiqués dans le traitement des insuffisances coronaires sont présentés dans le tableau 6.5.

► Inhibiteurs calciques

Ils réduisent la consommation en oxygène du myocarde par :

- un effet vasodilatateur artériel direct au niveau des coronaires augmentant ainsi le flux sanguin dans les artères et collatérales ;
- une baisse de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif) pouvant être plus ou moins importante en fonction de la réponse réflexe d'origine sympathique ;
- une baisse de la fréquence cardiaque à l'effort, essentiellement avec le vérapamil et le diltiazem.

Les inhibiteurs calciques indiqués dans l'insuffisance coronaire sont présentés dans le tableau 6.6.

► Ivabradine (Procoralan)

Ce nouveau médicament est un inhibiteur du canal ionique If, canal qui porte un courant Na^+ et K^+ entrant dans les cellules du nœud sinusal. Il entraîne une diminution de la fréquence cardiaque. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux β -bloquants. L'ivabradine n'est pas un antiangineux de première intention.

► Activateurs des canaux potassiques (nicorandil)

Les activateurs des canaux potassiques (nicorandil, *Adanacor*) sont capables d'ouvrir ou de prolonger l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants. Ces canaux ATP-dépendants sont sensibles au rapport des concentrations ADP/ATP, reflétant l'état d'ischémie myocardique. Physiologiquement, le glucose pénétrant librement dans la cellule transforme l'ADP en ATP, source d'énergie cellulaire. En cas d'ischémie, ce taux de glucose diminue augmentant ainsi le rapport ADP/ATP et provoquant l'ouverture des canaux potassiques. L'ouverture des canaux potassiques entraîne une sortie passive du potassium des cellules et, de ce fait, une repolarisation de la cellule.

Tableau 6.4. Dérivés nitrés indiqués dans le traitement des insuffisances coronaires

DCI	Nom commercial	Présentations
trinitrine	<i>Trinitrine simple Laleuf</i> <i>Trinipatch, Diafusor, Nitriderm TTS, Discotrine, Epinitril</i> <i>Cordipatch</i> <i>Nitronal</i> <i>NatiSpray</i>	Pilule enrobée à 0,15 mg à croquer Dispositif transdermique (patch) à 5, 10, 15 mg/24 h Dispositif transdermique (patch) à 5, 10 mg/24 h Solution injectable IV à 1 mg/mL Pommade à 2 % Sol. pour pulvérisation buccale à 0,15 et 0,30 mg/dose
isosorbide dinitrate	<i>Isocard</i> <i>Langoran LP</i> <i>Risordan</i> <i>Isorbide D TVC</i> <i>Risordan</i>	Solution sublinguale 1 % Gélule LP à 20, 40 et 80 mg Comprimé à 20 mg Comprimé LP à 20, 40 et 60 mg Comprimé LP 60 mg Solution injectable 10 mg/10 mL
isosorbide 5-mononitrate	<i>Monicor</i>	Comprimé LP à 20, 40 et 60 mg
molsidomine	<i>Corvasal</i> <i>Et génériques</i>	Comprimé à 2 et 4 mg
linsidomine	<i>Corvasal IV</i>	Flacon de poudre pour usage parentéral à 10 mg

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Tableau 6.5. Les β -bloquants indiqués dans le traitement des insuffisances coronaires.

DCI	Nom commercial	Formes galéniques
métoprolol	<i>Seloken, Lopressor</i> Et génériques	Comprimé 100 mg et 200 mg LP
acébutolol	<i>Sectral</i> Et génériques	Comprimé 200 et 400 mg Comprimé LP 500 mg
aténolol	<i>Ténormine</i> Et génériques	Comprimé 100 mg, solution injectable IV 5 mg Comprimé à 100 mg
bétaxolol	<i>Kerlone</i>	Comprimé à 20 mg
bisoprolol	<i>Détensiel,</i> Et génériques	Comprimé à 10 mg
céliprolol	<i>Célectol</i> Et génériques	Comprimé à 200 mg
nadolol	<i>Corgard</i>	Comprimé à 80 mg
oxprénolol	<i>Trasicor</i>	Comprimé à 80 mg et Retard 160 mg
pindolol	<i>Visken</i>	Comprimé à 5 et 15 mg
propranolol	<i>Avlocardyl</i> <i>Hemipralon</i> Et génériques <i>Sypol (ATU)</i>	Comprimé à 40 mg et LP 160 mg Gélule LP 50 mg Comprimé 40 mg et LP 80 et 160 mg Solution injectable à 5 mg/5 mL; 10 mg/5 mL
timolol	<i>Timacor</i>	Comprimé à 10 mg

Tableau 6.6. Inhibiteurs calciques indiqués dans le traitement des insuffisances coronaires.

DCI	Nom commercial	Formes galéniques	Indications
amlodipine	<i>Amlor</i>	Gélule à 5, 10 mg	Traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont angor de Prinzmetal)
félodipine	<i>Flodil</i>	Cp à 5 mg	Traitement préventif des crises d'angor
nifédipine	<i>Adalate</i> <i>Chrono-Adalate</i> Et génériques	Capsule à 10 mg Cp LP à 30 mg	Angor de Prinzmetal ; angor stable en association avec les β -bloquants, lorsque les autres thérapeutiques antiangineuses sont contre-indiquées ou insuffisamment efficaces. Traitement préventif de l'angor stable, en association avec un traitement β -bloquant
bépridil	<i>Unicordium</i>	Cp à 100, 200 et 300 mg	Traitement préventif des crises d'angine de poitrine
diltiazem	<i>Bi-Tildiem, Diacor</i> <i>Mono-Tildiem</i> <i>Bi-Tildiem,</i> <i>Tildiem</i> <i>Tildiem inj</i> Et génériques	Cp à LP 90 mg, LP 120 mg Gélule LP à 200, 300 mg Cp à 120 mg Cp à 60 mg Pdre à 100 mg	Traitement préventif des crises d'angor stable Traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment dans l'angor d'effort et l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal Prévention de l'ischémie myocardique au cours de l'anesthésie générale de patients coronariens, lors d'interventions non cardiaques chez les patients qui recevaient antérieurement un traitement oral par inhibiteurs calciques, β -bloquants ou dérivés nitrés.
vérapamil	<i>Isoptine</i> Et génériques	Cp à 40, 120 mg Cp LP à 240 mg	Traitement de l'angor sous toutes ses formes Traitement de l'angor stable

► Trimétazidine

La trimétazidine (*Vastarel et génériques*) exerce des effets antiangoreux anti-ischémiques sans intervenir sur les paramètres hémodynamiques. Il a été montré qu'elle ne modifiait pas le produit [pression systolique $\times$ fréquence cardiaque] au repos et à l'effort chez l'homme. De plus, chez le chien, il a été montré qu'elle ne modifiait pas le débit coronaire. Ces résultats semblent indiquer que ce médicament provoquerait un effet anti-ischémique au niveau cellulaire.

Antiagrégants plaquettaires

► Aspirine

L'aspirine provoque une acétylation du site actif de la cyclo-oxygénase des plaquettes et inhibe ainsi la synthèse de thromboxane A₂ impliquée dans les mécanismes d'agrégation plaquettaire. Toutefois, ce mécanisme n'explique que partiellement les propriétés antithrombotiques mal cernées de l'aspirine.

► Thiénoypyridines : clopidogrel (*Plavix*) et ticlopidine (*Ticlid*)

Elles s'opposent à l'agrégation plaquettaire en inhibant la liaison ADP-dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire. De nouvelles molécules, comme le prasugrel, devraient être commercialisées dans les prochaines années.

► Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa)

Les anti-GPIIb/IIIa (tableau 6.7) se fixent sur les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa, récepteurs de la famille des intégrines et empêchent ainsi la fixation des macromolécules adhésives circulantes (comme le fibrinogène et le facteur Willebrand). Ils inhibent ainsi l'agrégation plaquettaire et donc la formation du thrombus d'origine plaquettaire.

Héparines

L'activité de l'héparine aux concentrations thérapeutiques résulte de la combinaison de plusieurs mécanismes :

1. liaison à l'antithrombine III et formation d'un complexe héparine-antithrombine III qui inactive plusieurs facteurs de la coagulation ;
2. liaison aux plaquettes et inhibition de ces dernières.

Nouveaux anticoagulants► Fondaparinux sodique (*Arixtra*)

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du facteur Xa par l'antithrombine III. En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

► Bivalirudine (*Angiox*)

La bivalirudine, est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine, qui se lie à la fois au site catalytique et à l'exosite de liaison des anions de la thrombine en phase liquide et liée aux caillots.

Il est indiqué comme anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP).

Techniques chirurgicales : méthodes de revascularisation

► Pontage aorto-coronaire

Le pontage permet une revascularisation de l'artère coronaire lésée en aval de la sténose athéromateuse et peut être réalisé de deux façons :

- soit par pontage saphène en interposant un greffon veineux de type saphène entre l'aorte ascendante et l'artère coronaire ;
- soit par pontage mammaire interne en disséquant l'artère mammaire interne et en implantant son extrémité terminale sur l'artère coronaire lésée juste en aval de la sténose.

Ce type de chirurgie se fait le plus souvent sous circulation extracorporelle, pendant laquelle le cœur n'est plus perfusé. Le myocarde est alors protégé par une hypothermie locale et une perfusion coronaire de solutions riches en potassium afin de maintenir l'intégrité myocardique. Dans certains cas le pontage peut être réalisé à cœur battant.

Tableau 6.7. Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa indiqués dans le traitement des insuffisances coronaires.

DCI	Nom commercial	Présentations	Indications
abciximab	<i>Réopro</i>	sol. inj. IV 10 mg/5 mL	Prévention du risque d'IDM chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronaire percutanée est programmée
tirofiban	<i>Agrastat</i>	sol pour perfusion à 0,25 et 0,05 mg/mL	Prévention d'un IDM précoce chez des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q
eptifibatide	<i>Integrilin</i>	sol inj à 0,75 et 2 mg/mL	Prévention d'un IDM précoce chez des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q

► Angioplastie transluminale

Réalisée pour la première fois en 1977, la technique d'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) est maintenant fréquemment pratiquée en cas d'angor stable ou instable et d'infarctus du myocarde. Elle nécessite une hospitalisation de l'ordre d'1 à 3 jours. La technique est le plus souvent complétée par la pose d'une endoprothèse (stent).

L'accès vasculaire se fait habituellement au niveau de l'artère fémorale. Elle peut aussi se faire par voie axillaire, humérale ou radiale. Une sonde de coronarographie, dont le diamètre doit permettre au ballonnet de coulisser, est introduite. La coronarographie permet initialement d'évaluer la zone sténosée. Une fois le ballonnet positionné au niveau de la sténose, celui-ci est gonflé 1 à 2 min entre 6 à 16 atm. Le gonflement du ballonnet permet alors l'élargissement de la lumière en impactant la plaque d'athérome dans la paroi vasculaire et, de ce fait, l'augmentation du flux sanguin antérograde. Le succès primaire de l'angioplastie est actuellement de l'ordre de 98 %. Néanmoins les récidives, appelées « resténoses », qui surviennent dans 30 à 40 % des cas au cours des six premiers mois, limitent l'efficacité de ces techniques. L'utilisation de stents devenu quasi systématique depuis quelques années a permis de réduire de moitié le nombre de resténoses. L'apparition des stents actifs, stents enrobés de substances pharmacologiques, a permis un nouveau progrès dans la prévention de la resténose. Ces dispositifs ont encore réduit de moitié le taux de resténose et d'événements cliniques associés. Par contre ils imposent la prescription d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire par aspirine et clopidogrel au long cours (durée de 12 mois minimum) étant donné le risque de thrombose tardive favorisée par une endothélialisation retardée du stent.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANGOR STABLE

La stratégie thérapeutique doit associer :

- l'identification et la réduction des facteurs de risque ;
- la mise en place d'une thérapeutique antiangineuse.

Identification et réduction des facteurs de risque

De nombreux facteurs (figure 6.1) peuvent être considérés à risque chez les patients angineux (De Gevigney, 1997). Certains ne sont pas contrôlables comme l'âge, le sexe (risque plus élevé chez l'homme), les antécédents familiaux. D'autres, peuvent être minimisés comme :

- **le tabac.** L'arrêt du tabac est fortement recommandé et peut être aidé par les gommes ou les timbres de nicotine ;
- **l'hypertension artérielle.** Un certain nombre de médicaments antiangineux ont des propriétés antihypertensives. C'est le cas notamment des β -bloquants et des

inhibiteurs calciques. En cas d'hypertension artérielle rebelle, il est parfois nécessaire d'ajouter des antihypertenseurs spécifiques ;

- **l'hypercholestérolémie.** Un régime limité en cholestérol et en graisses saturées doit être mis en place avant d'envisager un traitement médicamenteux par les statines, à partir d'une valeur de cholestérol LDL d'1,25 mmol/L ;
- **la surcharge pondérale.** Chez l'obèse, la perte pondérale permet une réduction des besoins en oxygène, notamment à l'effort.

Traitement médicamenteux

► Thérapeutique symptomatique

Une fois l'angor stable diagnostiqué, la conduite à suivre pour la mise en place d'un traitement est dictée par l'électrocardiogramme d'effort (en absence de traitement) dans la mesure où celui-ci n'est pas contre-indiqué.

Plusieurs cas peuvent se présenter :

- une épreuve d'effort positive sans critère de gravité évident. Une thérapeutique médicamenteuse doit être mise en place ;
- une épreuve d'effort positive avec critères de gravité évidents (sous-décalage important, ischémie à des fréquences ou des puissances basses, récupération lente). La coronarographie doit être indiquée ;
- un test d'effort techniquement irréalisable ou ininterprétable (en cas de bloc de branche gauche complet, stimulateur cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche importante). Seule la scintigraphie myocardique permettra alors d'évaluer la gravité.

Les traitements médicamenteux sont une alternative à une thérapeutique invasive, pour la majorité des patients avec un angor stable. Une thérapeutique invasive est recommandée chez les patients avec un haut risque, ou chez les patients qui ne répondent pas aux traitements médicamenteux (ESC Guidelines, 2006).

Les objectifs du traitement médicamenteux sont les suivants :

- soulager la douleur ;
- améliorer la qualité de vie en diminuant la sévérité et la fréquence des symptômes ;
- améliorer le pronostic ;
- limiter l'ischémie ;
- préserver la fonction ventriculaire gauche ;
- réduire les risques de survenue d'accident grave (angor instable, infarctus du myocarde) en réduisant l'incidence des événements thrombotiques aigus, et le développement des dysfonctionnements ventriculaires.

Le traitement médicamenteux seul est envisageable chez des patients dont l'angor est inaugural, modéré (SCC I ou II) qui présentent une atteinte d'un ou de plusieurs vaisseaux coronaires secondaires ne desservant pas un territoire myocardique étendu, à fraction d'éjection conservée ou peu altérée et sans antécédents d'infarctus myocardique. En cas d'absence ou d'insuffisance de réponse au traitement, voire en cas d'intolérance aux molécules proposées, l'angioplastie avec stent est alors indiquée.

6. Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

Ce traitement est également indiqué en cas d'angor « résiduel » après un geste de revascularisation. Dans les rares cas d'impossibilité anatomique de revascularisation, le traitement médicamenteux est bien entendu le seul recours.

► Conduite de traitement antiangineux

On doit distinguer les deux situations suivantes :

- patient coronarien connu asymptomatique sans ischémie silencieuse : ce dernier fait l'objet d'une stratégie de prévention secondaire selon le protocole BASIC (β-bloquant, antiplaquettaire, statine, IEC, contrôle des facteurs de risque) (figure 6.1) ;
- patient traité par angioplastie avec stent.

Dans les suites d'un angor stable dilaté avec un ou plusieurs stents inactifs, le A de BASIC correspond à une double couverture antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel (ticlopidine en cas d'intolérance au clopidogrel) pendant 4 semaines. Si un ou plusieurs stents actifs délivrant une drogue (sirolimus, taxol) a (ont) été implanté(s), cette couverture antiplaquettaire est poursuivie pendant au moins un an.

Le traitement médicamenteux antiangineux diffère du protocole BASIC uniquement au niveau de son premier volet. Les β-bloquants sont le traitement antiangineux de base mais sont le plus souvent associés à une dihydropyridine, à un donneur de NO ou à un activateur des canaux potassiques, voire à la trimétazidine. Le clinicien recherchera la combinaison présentant le meilleur rapport « efficacité/tolérance ».

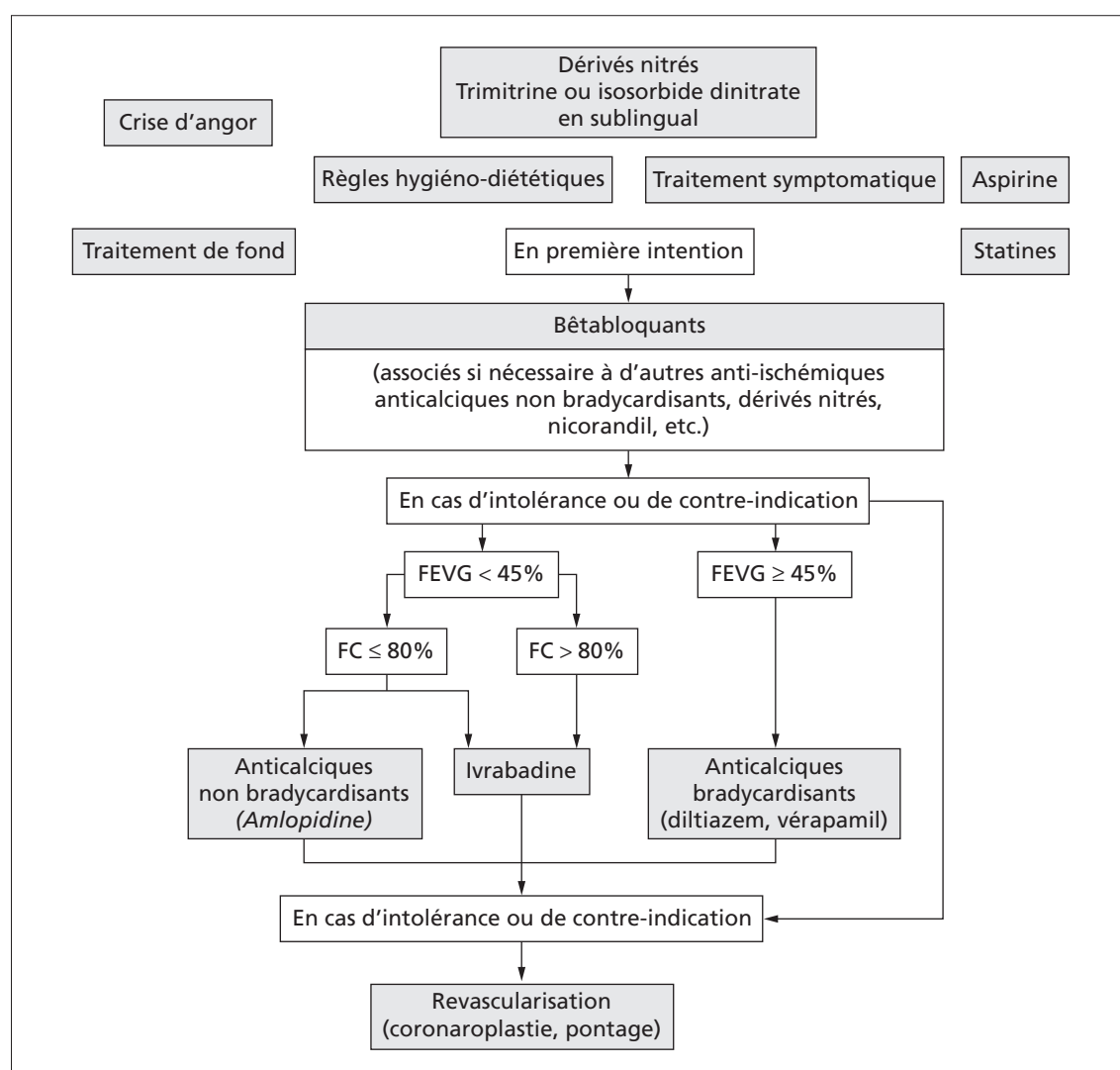


Figure 6.1. Stratégie thérapeutique de l'angor stable ne relevant pas d'une revascularisation de première intention (tronc commun, etc.). FC = fréquence cardiaque, FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche.

En théorie, les β -bloquants devraient être prescrits à une posologie permettant d'atteindre une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60/min et une fréquence d'effort inférieure à 75 % de la fréquence au seuil d'ischémie. En pratique, près d'un patient sur quatre ne tolère pas les posologies nécessaires pour atteindre cet objectif. On est donc amené le plus souvent à proposer une bi- ou une trithérapie à des posologies tolérées par le patient.

Enfin, l'utilisation non seulement curative mais aussi préventive des nitrés d'action immédiate doit être enseignée aux patients dont les crises surviennent dans des conditions stéréotypées (Monassier, 2007).

► **Traitement médicamenteux de la crise angineuse**

Les dérivés nitrés restent les médicaments de choix du traitement de la crise. La nitroglycérine est administrée dans ce cas par voie sublinguale. Une réduction de la douleur est obtenue 2 à 6 min après administration sublinguale de nitroglycérine. Le dinitrate d'isosorbide est également utilisable mais le délai d'action est plus important que celui de la nitroglycérine.

► **Traitement médicamenteux antiangineux**

(ESC Guidelines, 2006)

Le traitement de l'angor stable doit débuter par une monothérapie. En absence de contre-indications, les β -bloquants sont prescrits en première intention, comme recommandé par la société européenne de cardiologie.

Les inhibiteurs calciques peuvent être préférés dans quelques situations comme :

- des douleurs angineuses au repos ;
- une contre-indication aux β -bloquants ;
- l'association angor/diabète traité par insuline (les β -bloquants cardiosélectifs sont également utilisables mais ils masquent les premiers signes de l'hypoglycémie).

Par ailleurs, dans le cas où les β -bloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés, ces derniers peuvent être remplacés :

- par les inhibiteurs calciques à durée d'action prolongée, en donnant une préférence aux inhibiteurs calciques bradycardisants non dihydropyridiniques (vérapamil ou diltiazem) en absence de dysfonctionnement ventriculaire gauche ;
- par les dérivés nitrés au long cours, bien qu'ils obligent à faire respecter une fenêtre thérapeutique pour éviter les phénomènes d'échappement. Ils sont particulièrement intéressants en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou de dysfonctionnement ventriculaire gauche ;
- par la molsidomine, agissant plus lentement que les dérivés nitrés mais ne présentant pas de phénomène de tolérance ;
- par l'ivabradine qui apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux β -bloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG < 45 %) asymptomatique, contre-

indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem et vérapamil).

En cas d'échec à la monothérapie, une association doit être envisagée. Actuellement, les associations les plus étudiées et pouvant être recommandées sont les associations β -bloquant/inhibiteur calcique. Dans le cas particulier d'une association de ce type, les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques doivent être préférés pour éviter l'effet bradycardisant des autres anticalciques.

En cas d'angor associé à des troubles du rythme, les β -bloquants, type sotalol peuvent être utilisés ainsi que les inhibiteurs calciques de type vérapamil.

En cas de résistance au traitement, une trithérapie doit être envisagée comprenant l'association β -bloquant/inhibiteur calcique/dérivé nitré.

En cas d'échec, les activateurs des canaux potassiques peuvent être ajoutés au traitement. L'amiodarone peut être également utilisée en particulier en cas de troubles du rythme associés.

Remarque. — Il est intéressant de noter qu'aucune étude à l'heure actuelle n'a démontré que le traitement antiangineux dans l'angor stable réduisait la mortalité (Haïat, 1998). C'est la prise en charge du risque cardiovasculaire qui permet de diminuer la mortalité chez ces patients qui étant symptomatiques relèvent d'une prévention secondaire active.

► **Traitement antithrombotique**

Une thérapie préventive par l'aspirine à faible dose (75 mg) est recommandée. Elle réduit la morbi-mortalité cardiovasculaire des coronariens stables avec une diminution de 34 % du risque de survenue d'un infarctus ou d'une mort subite (Juil-Moller, 1992). Ces données ont été confirmées par une méta-analyse de 7 essais regroupant 2 920 patients avec un recul de 27 mois (ANONYME, 2002). Si l'aspirine est contre-indiquée, celle-ci peut être remplacée par le clopidogrel ou la ticlopidine (Étude CURE ; Anonyme, 2001).

► **Traitement améliorant la morbidité et la mortalité chez les patients angineux stables en l'absence d'effet anti-ischémique**

• **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

En dépit de leur action protectrice de la fonction endothéliale, les IEC n'ont pas montré d'action sur l'angor et l'ischémie silencieuse. Leur action bénéfique chez les patients coronariens stables se concrétise dans le postinfarctus en limitant la dysfonction ventriculaire gauche et dans la prévention des accidents aigus. L'étude EUROPA a apporté des arguments supplémentaires « en faveur d'un effet cardioprotecteur chez les malades angineux stables sans dysfonction ventriculaire gauche ». En effet, le péridopril associé dans cette étude a réduit le nombre de décès, d'infarctus du myocarde et d'arrêts cardiaques de manière significative par rapport au placebo (Fox, 2003).

• **Statines**

L'étude AVERT a montré l'absence de supériorité de l'angioplastie chez des angineux stables à faible risque comparée à de fortes doses d'atorvastatine (Katritsis, 2005).

Traitement par revascularisation myocardique

La revascularisation myocardique doit être d'emblée préférée dans les cas suivants :

- angor classe SCC ou NYHA 3 ou 4 ;
- échappement ou intolérance au traitement médicamenteux ;
- critères de gravité au test de provocation de l'ischémie ;
- dysfonctionnement ventriculaire gauche avec segments myocardiques revascularisables et viables ;
- sténose serrée du tronc gauche ;
- sténose serrée d'un ou de plusieurs vaisseaux majeurs ;
- resténose serrée et/ou extensive post-angioplastie ;
- maladie d'un ou de plusieurs greffons ;
- souhait du patient (raisons professionnelles, etc.).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS SUS-DÉCALAGE DU SEGMENT ST (ANGOR INSTABLE ET INFARCTUS SANS SUS-DÉCALAGE DU SEGMENT ST)

(Bonnefoy, 2005)

Les syndromes coronaires englobent un groupe hétérogène de patients ne présentant pas le même tableau clinique, dont les différences se situent au niveau à la fois de l'étendue et de la sévérité de l'athérosclérose coronaire sous-jacente et qui ont des degrés variables de risque thrombotique aigu, c'est-à-dire une évolution vers l'infarctus. Pour le médecin urgentiste, la première difficulté est de poser à bon escient le diagnostic de SCA^{SSdST}. Une fois ce diagnostic retenu, le patient est orienté vers un ensemble de procédures et traitements pharmacologiques. Les patients ne bénéficient pas tous des mêmes traitements. Des erreurs dans leur prise en charge peuvent ainsi apparaître à trois stades : celui du diagnostic de SCA^{SSdST}, celui de l'évaluation du niveau de risque, et celui de l'orientation thérapeutique pour un niveau de risque donné. L'attribution des traitements se fait en fonction de critères cliniques, électrocardiographiques et biologiques. On désigne cette démarche sous le nom de stratification du risque des SCA^{SSdST}. Cette stratification du risque est le pivot de la prise en charge.

Il existe des scores qui associent plusieurs éléments (cliniques, biologiques, électrocardiographiques) recueillis au cours de la prise en charge initiale d'un SCA^{SSdST} pour les combiner en une valeur numérique. À cette valeur correspond une probabilité d'événement défavorable, le plus souvent décès et/ou infarctus du myocarde. Ces scores permettent une description relativement objective du risque d'un patient et une standardisation de la prise en charge. Dans un domaine aussi hétérogène que les SCA^{SSdST}, cette approche est particulièrement intéressante. Plusieurs scores ont été proposés pour stratifier le risque des SCA^{SSdST}. Les plus connus sont ceux dérivés des études TIMI (Sabatine, 2003),

PURSUIT (Boersma, 2000), FRISC II (Lagerqvist, 2002) et le score PREDICT (Jacobs, 1999). Un score particulièrement intéressant est celui issu du registre GRACE. Le score GRACE a été établi à partir de la base de données du *Global Registry of Acute Coronary Events* (plus de 16 000 patients) (Granger, 2003). Il s'agit d'un registre international recrutant des patients adultes présentant un syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. Ces patients consécutifs ne sont pas sélectionnés et reflètent donc assez bien la population générale des SCA d'un service d'accueil des urgences. Ce score prend en compte différents paramètres comme l'âge, la fréquence cardiaque, la pression systolique, la créatinine, etc. La fiabilité du score est excellente et a été validée sur la base de données de l'étude GUSTO IIb. Le suivi au long cours des patients inclus dans les études évaluant ces scores comme FRISC a montré le bénéfice d'une stratification rigoureuse. Le choix d'une stratégie invasive guidée par le niveau de risque calculé a permis de faire baisser la mortalité à 6 mois des patients (<http://www.medscape.com/viewarticle/549701>). La valeur prédictive à 6 mois n'a pas été validée dans une population indépendante de celle du registre GRACE (Eagle, 2004). Il n'existe pas non plus de validation prospective des attitudes thérapeutiques, notamment des anti-GPIIb/IIIa ou de la cardiologie interventionnelle, en fonction du niveau du score. Il faut ici insister sur les conditions d'utilisation de ces scores. Elle ne doit se faire que chez des patients pour qui le diagnostic SCA^{SSdST} est posé. Ils ne doivent en aucun cas être utilisés comme aide au diagnostic de SCA^{SSdST} devant une douleur thoracique. Une telle attitude ne peut conduire qu'à des confusions dangereuses pour les patients. Les scores, aussi complets et séduisants soient-ils, restent des outils assez simplistes (Weintraub, 2002). Ils sont souvent élaborés à partir des données d'études contrôlées et sont donc limités par la sélection de la population initiale et les variables présentes dans la base de données de ces études (Morrow, 2000). La validité de ces scores est rarement vérifiée sur des cohortes de patients « tout venant ». Lorsque cela est réalisé, le résultat peut être assez décevant (Singh, 2002). Il convient donc pour la stratification du risque de ces patients d'associer au score les éléments pronostiques (par exemple l'insuffisance cardiaque ou le diabète) non pris en compte dans celui-ci (figure 6.2).

Le traitement de ces SCA^{SSdST} est une thérapeutique d'urgence et nécessite l'hospitalisation du patient en service de réanimation cardiovasculaire.

Il doit comporter les objectifs suivants :

- soulager la douleur ;
- réduire l'activité plaquettaire et le risque de formation de thrombus ;
- réduire la survenue de spasme coronaire ;
- prévenir la survenue d'un infarctus du myocarde.

Ces objectifs nécessitent de mettre en place un traitement anti-ischémique et un traitement antithrombotique dans le but de stabiliser le patient sur le plan coronaire et pouvoir envisager une angiographie coronaire et éventuellement une intervention chirurgicale de type pontage ou angioplastie. Un traitement hypocholestérolémiant doit être ajouté en prévention primaire.

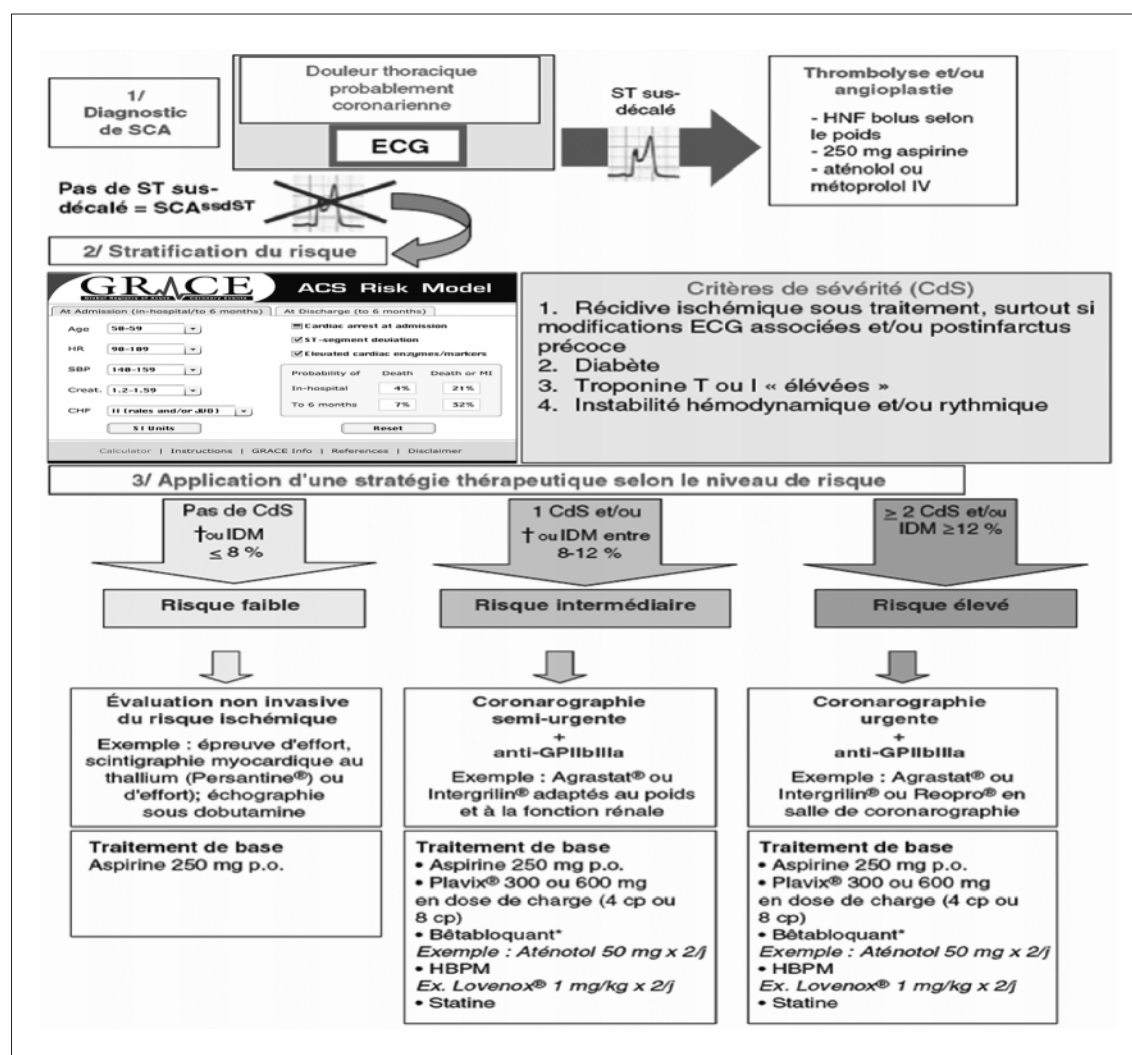


Figure 6.2. Stratégie thérapeutique dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST en médecine d'urgence (à titre d'exemple), d'après Bonnefoy, 2005.

Thérapeutique antithrombotique

Le traitement antithrombotique peut se faire soit par héparine associée soit à l'aspirine, soit à un anti-GPIIb/IIIa.

► Héparines

Héparines non fractionnées. — Une méta-analyse a montré l'intérêt de l'association héparine – aspirine (Oler, 1996) permettant une réduction de 33 % du risque d'infarctus ou de mortalité au prix d'un risque hémorragique majoré. Les études sont contradictoires concernant l'intérêt des héparines en l'absence d'aspirine.

Héparines de bas poids moléculaires. — L'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont une efficacité sensiblement équivalente aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

L'énoxaparine a une place à part (Eikelboom, 2000). Dans une récente méta-analyse, une réduction de 9 % du risque de décès et infarctus à 30 jours a été observée en faveur de l'énoxaparine, par rapport à l'HNF, sans majoration du risque hémorragique (Petersen, 2004).

Inhibiteur sélectif du facteur Xa. — La grande nouveauté concerne le fondaparinux, inhibiteur spécifique du facteur X activé, agissant de façon indirecte par liaison à l'antithrombine III. Le fondaparinux à la dose de 2,5 mg par jour en comparaison avec des doses standards d'énoxaparine a montré une équivalence d'efficacité en termes de décès et infarctus à 9 jours. En revanche, le fondaparinux a permis de réduire à 47 % la survenue des hémorragies graves et de 65 % la survenue des hémorragies graves ou modérées. Cette réduction des complications hémorragiques a entraîné une réduction

significative de la mortalité de 17 % à un mois, maintenue à 6 mois dans l'essai OASIS 5 (Yusuf, 2006). C'est à ce jour le seul essai dans le contexte des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST qui a fait apparaître une réduction significative de mortalité.

Dans le contexte de l'angioplastie, il est conseillé de conserver le même antithrombotique que celui initialement sélectionné pour la première ligne de traitement. On sait en effet que le passage d'un antithrombotique à un autre majore de façon très significative le risque hémorragique (Ferguson, 2004).

► Antiagrégants plaquettaires

Selon une méta-analyse, l'aspirine, utilisée à des doses entre 325 et 1 300 mg par jour, réduit de 40 % la survenue d'infarctus non mortels et de 42 % la mortalité d'origine cardiaque (Yusuf, 1988). Des résultats similaires ont été obtenus avec des doses de 75 mg par jour (*Anonyme, RISC group*, 1990). La dose recommandée est de 75 à 150 mg en dose d'entretien. Des doses plus faibles sont recommandées en cas d'utilisation conjointe avec le clopidogrel. Une dose initiale de 160 à 325 mg est préconisée, administrée par voie orale.

Le clopidogrel a remplacé la ticlopidine. L'étude CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events*) a montré la supériorité de l'association aspirine + clopidogrel par rapport à l'aspirine seule dans le traitement de l'angor instable qui permet une réduction de 20 % du risque relatif de décès d'origine cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) (*Anonyme*, 2001). La prise en charge actuelle recommande l'utilisation d'une dose de charge de 300 mg suivie d'une de maintien de 75 mg en association avec l'aspirine à la dose de 75 à 100 mg. Des doses plus élevées d'aspirine n'apportent pas de bénéfice et augmentent le risque hémorragique. Le risque hémorragique est majoré en cas d'intervention chirurgicale sous clopidogrel. Il est recommandé d'interrompre ce type de produit 4 à 5 jours avant la chirurgie de manière à réduire le risque hémorragique (Yusuf, 2001). Les résultats de l'étude TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in myocardial infarction*) semblent montrer qu'une nouvelle molécule, le prasugrel, devra encore être évaluée, en particulier concernant les événements hémorragiques, avant d'être commercialisée.

► Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa

Dans le cadre d'un traitement médical, les anti-GPIIb/IIIa réduisent en moyenne de 9 % le risque de décès plus infarctus à 30 jours. Quatre études (« 4 P » : l'étude PURSUIT pour l'éptifibatide, l'étude PARAGON pour le lamifiban et les études PRISM et PRISM PLUS pour le tirofiban) (Alexander, 1998) ont montré un effet bénéfique de ces médicaments sur la mortalité et le risque de survenue d'infarctus (Collet, 2001). Les anti-GPIIb/IIIa ont une efficacité avérée chez les sujets à haut risque, en particulier avec une élévation des troponines, sous-décalage

du segment ST, mais également chez les diabétiques (Boersma, 2002).

Dans le cadre de l'angioplastie, un bénéfice sur la mortalité a été démontré dans une méta-analyse de 12 essais testant les anti-GPIIb/IIIa au cours de l'angioplastie (Kong, 2003). Avec l'abciximab, une réduction significative du taux de décès, d'infarctus, de la nécessité de revascularisation a été observée à 30 jours, et une réduction significative de la mortalité à 6 mois, dans une méta-analyse incluant plus de 7 000 patients (De Luca, 2005). La prescription d'anti-GPIIb/IIIa en amont de la revascularisation a été testée dans deux essais TACTICS-TIMI 18 et ISAR COOL (Topol, 2001 ; Cannon, 2001). D'après plusieurs essais conduits dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST, il apparaît que les malades soumis à revascularisation avec un prétraitement par anti-GPIIb/IIIa bénéficient d'un meilleur pronostic, particulièrement en présence de marqueurs de haut risque, comme l'élévation des troponines, un sous-décalage du segment ST (Morrow, 2002). On admet désormais que l'administration d'anti-GPIIb/IIIa en amont de la salle de cathétérisme réduit de façon significative le risque de décès et d'infarctus. Aujourd'hui il est admis que les patients à haut risque doivent être prétraités par anti-GPIIb/IIIa et maintenus sous cette thérapeutique pendant l'angioplastie et pendant les 12 à 18 heures qui suivent (Bertrand, 2002). Une approche alternative consiste à ne les utiliser qu'en salle de cathétérisme, mais le bénéfice de cette thérapeutique par rapport à une administration préalable est inconnu. Il faut également signaler que la triple association d'antiplaquettaires (aspirine, clopidogrel et anti-GPIIb/IIIa) n'a jamais été évaluée. On sait seulement d'après des analyses *post hoc* des essais CURE, CREDO TARGET et ESPRIT que l'association des trois médicaments offre un bénéfice supplémentaire en termes de protection myocardique (Yusuf, 2001 ; ESPRIT, 2000 ; Topol, 2001 ; Steinhubl, 2002).

► Antivitamines K

Les antivitamines K ne sont que rarement utilisés dans cette indication. L'étude OASIS a montré que la warfarine réduisait, de façon non significative, le taux de mortalité, d'angor réfractaire et d'infarctus (*Anonyme*, 1997).

Thérapeutique antiangineuse

Ces médicaments sont utilisés à titre de contrôle des manifestations ischémiques. Il n'y a pas de preuve qu'ils aient un impact sur le risque de décès ou d'infarctus. Cela est vrai pour les dérivés nitrés, les β -bloquants (dont l'influence sur le pronostic n'a été démontrée que dans l'infarctus avec sus-décalage du segment ST et en présence d'une fonction ventriculaire gauche altérée), et les inhibiteurs calciques (Bassand, 2007).

► Dérivés nitrés ou linsidomine

La trinitrine par voie sublinguale permet de soulager la douleur angineuse rapidement pendant le transfert du patient jusqu'à l'hôpital.

Chez le patient hospitalisé, la thérapeutique par les dérivés nitrés ou la linsidomine est poursuivie par perfusion intraveineuse continue à l'aide d'une seringue électrique. Dans le cas des dérivés nitrés, la perfusion ne doit pas durer plus de 48 heures du fait des phénomènes de tolérance.

► **β-bloquants**

Ils sont prescrits en absence de composante spastique. Par voie intraveineuse suivie de la voie orale, ils permettent de réduire de 13 % la survenue d'infarctus du myocarde (Yusuf, 1988).

► **Inhibiteurs calciques**

Selon une méta-analyse regroupant 1 100 patients, les anticalciques n'améliorent ni le risque de survenue d'infarctus ni la mortalité globale. En cas de prescription d'anticalciques, il est préférable d'utiliser le diltiazem ou le vérapamil. Le diltiazem a montré un effet bénéfique sur la réduction du taux d'angor réfractaire sans toutefois montrer d'effet bénéfique sur la mortalité (Gibson, 1986; Gobel, 1995). Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques, s'ils sont utilisés, doivent être impérativement associés à un β-bloquant du fait de la tachycardie réflexe qu'ils induisent.

Globalement, il est préférable de réserver les inhibiteurs calciques pour les cas où les β-bloquants sont contre-indiqués ou quand l'association dérivés nitrés – β-bloquants a été un échec.

Thérapeutique hypocholestérolémiante

Les études WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) et LIPID avec la pravastatine, et l'étude OPUS-TIMI 16 ont montré l'intérêt de prescrire les statines de façon précoce chez des patients présentant une insuffisance coronaire aiguë (infarctus du myocarde avec sus-décalage ST ou angor instable).

Techniques de revascularisation myocardique

La revascularisation myocardique est nécessaire chez les patients à risque intermédiaire et élevé au terme de la stratification par les scores. Chez ces patients, une prise en charge active avec revascularisation coronaire permet de réduire la mortalité à 6 mois.

Une coronarographie en urgence est proposée en cas de situation à haut risque : douleur angineuse non contrôlée par le traitement médical, insuffisance ventriculaire gauche, troubles du rythme sévères. Dans les autres situations la coronarographie est retardée de quelques heures le temps de débiter le traitement par les anti-GPIIb/IIIa.

L'objectif de la coronarographie est d'identifier la lésion athérothrombotique coupable afin de la traiter par angioplastie. Dans certains cas, le bilan angiographique montre des lésions diffuses sévères non accessibles à un geste de revascularisation percutanée, dans de bonnes conditions. Dans ce cas, une revascularisation chirurgicale en semi-urgence peut être proposée.

► **Pontage ou angioplastie ?**

Deux méta-analyses (Pocock, 1995 ; Sim, 1995) concluent à l'absence de différence entre pontage et angioplastie en termes de mortalité en phase d'hospitalisation, au cours du suivi (1 à 5 ans selon les études) et en termes d'incidence combinée de la mortalité et des infarctus non mortels.

► **Stratégie invasive précoce (coronarographie + revascularisation) ou stratégie conservatrice ?**

Ces différentes stratégies ne s'appliquent pas aux mêmes patients. La stratégie invasive a fait ses preuves chez les patients à haut risque. Elle n'est pas supérieure à la stratégie conservatrice chez les patients à faible risque.

L'étude TIMI IIIB a montré que la stratégie invasive n'était pas supérieure à la stratégie conservatrice médicale sur l'incidence combinée des décès et infarctus. De plus, cette stratégie n'a pas modifié la fréquence et la sévérité de l'angor. Elle a, en revanche, réduit la durée d'hospitalisation. Des études ont toutefois montré un effet délétère de la stratégie invasive comparativement à la stratégie conservatrice en termes de mortalité hospitalière, à 1 mois et à 1 an. Toutefois, la question reste posée.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ISCHÉMIE SILENCIEUSE

Les antiangineux permettent de réduire le degré d'ischémie silencieuse et, dans certains cas sont même susceptibles de la supprimer. Cet effet a été démontré pour l'amlodipine (Deanfield, 1994), l'aténolol (Pepine, 1994) et l'aténolol et la nifédipine, seuls ou en association (Fox, 1996).

Dans des études comparatives, les β-bloquants se sont montrés supérieurs (Von Arnim, 1995) ou aussi efficaces (Fox, 1996) que les inhibiteurs calciques.

L'étude ACIP (Knatterud, 1994) a montré que la chirurgie par pontage coronaire était supérieure à l'angioplastie, elle-même supérieure aux thérapeutiques médicamenteuses.

Toutefois, ces études se sont montrées contradictoires sur le bénéfice à long terme de la suppression de l'ischémie myocardique. L'étude ACIP indiquait que la suppression de l'ischémie silencieuse réduisait la mortalité, les survenues d'infarctus et les réhospitalisations. L'étude TIBET n'a trouvé aucune relation entre la suppression des ischémies et la survenue d'événements cardiaques.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANGOR DE PRINZMETAL

Du fait de la composante spastique, les inhibiteurs calciques sont les médicaments de première intention dans le traitement de l'angor de Prinzmetal (Talbert, 1997). La nifédipine, le vérapamil et le diltiazem ont une efficacité identique dans cette indication. Chez les patients ne répondant pas de façon suffisante aux anticalciques, l'addition de deux inhibiteurs calciques peut être envisagée, comme les associations nifédipine-diltiazem et nifédipine-vérapamil. En cas de non-réponse aux inhibiteurs calciques seuls,

6. Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

une association anticalcique-dérivé nitré peut aussi être prescrite. Les études comparatives entre les anticalciques et les dérivés nitrés sont contradictoires. Certains auteurs ont montré une efficacité similaire entre l'isosorbide dinitrate et la nifédipine (Ginsburg, 1982) alors que d'autres (Waters, 1983) ont observé une efficacité moindre avec les dérivés nitrés.

Les β -bloquants ne doivent pas être utilisés dans l'angor de Prinzmetal. Ceux-ci seraient susceptibles d'aggraver l'angor par induction d'une vasoconstriction coronaire et prolongation de l'ischémie.

En résumé, l'angor de Prinzmetal doit être de préférence traité par les inhibiteurs calciques, si nécessaire associés à un dérivé nitré.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie et plan de prise

► Médicaments antiangineux

• β -bloquants

En phase aiguë de l'angor instable, le β -bloquant est généralement administré par voie IV suivie d'un relais par la voie orale. Dans ce cas, les β -bloquants à délai d'action court sont préférés :

- propranolol : 0,5 à 1 mg par voie IV suivi d'une dose de 40 à 80 mg par voie orale toutes les 6 à 8 heures ;
- métoprolol : 5 mg par voie IV lente répété toutes les 5 min

- jusqu'à l'obtention d'une dose totale de 15 mg puis relais par voie orale à raison de 25 à 50 mg toutes les 6 heures ;
- aténolol : 5 mg par voie IV suivi d'une seconde injection de 5 mg 5 min après, puis relais par voie orale à raison d'une dose de 25 à 50 mg par jour (Brunelli, 1996).

Dans le traitement de fond de l'angor, il est préférable d'utiliser un β -bloquant sans activité sympathomimétique intrinsèque :

- propranolol :
 - forme classique : 120 à 240 mg par jour en 3 prises,
 - forme LP : 160 mg par jour en 1 prise ;
- aténolol : 100 à 200 mg par jour en 1 à 2 prises ;
- métoprolol : 50 à 200 mg par jour en 1 prise.

• Dérivés nitrés

Pour soulager la douleur angineuse, la trinitrine est administrée par voie sublinguale sous forme de comprimés à croquer ou de spray aux doses respectives de 0,15 à 0,30 mg et 0,30 à 0,60 mg par prises espacées de 2 à 3 min. Si la douleur persiste après trois prises, la trinitrine peut être administrée par voie IV à un débit initial de 5 à 10 μ g/min avec ajustement de la posologie toutes les 10 min jusqu'à disparition des symptômes (Brunelli, 1996). Toutefois, la durée de la perfusion ne doit pas excéder 48 heures. La trinitrine redevient efficace en quelques heures après arrêt du traitement. Elle peut donc être réutilisée ultérieurement en cas de récurrence de la douleur.

Dans la prévention de la crise d'angor, la trinitrine, l'isosorbide dinitrate et l'isosorbide mononitrate sont utilisés selon les schémas posologiques exposés dans le tableau 6.8 (Parker, 1998).

NB. — Afin de limiter les phénomènes de tachyphylaxie, il est recommandé de réaliser des fenêtres thérapeutiques de 8 à 12 heures par 24 heures.

Tableau 6.8. Posologies des dérivés nitrés dans la prévention de la crise d'angor.

Formes galéniques	Voies d'administration	Doses	Fréquences
trinitrine			
comprimés à croquer	Sublinguale	0,3-0,6 mg	2 à 5 min avant activité
spray	Sublinguale	0,4-0,8 mg	2 à 5 min avant activité
comprimés	Orale	1-3 mg	2 à 5 min avant activité ou 3 fois/jour sans prise nocturne
comprimés LP	Orale	2,6-10,4 mg	2 à 3 fois par jour
patch	Transdermique	0,8 mg/heure	1 fois par jour avec un intervalle libre de 8 à 12 h
isosorbide dinitrate			
comprimé	Sublinguale	2,5 à 10 mg	5 à 10 min avant activité
comprimé	Orale	10 à 45 mg	3 fois par jour avec un intervalle sans prise de 14 heures
comprimé LP	Orale	20 à 80 mg	1 à 2 fois par jour
isosorbide mononitrate			
comprimé	Orale	10 à 20 mg	2 fois par jour avec un intervalle de 7 heures entre les prises
comprimé LP	Orale	30 à 240 mg	1 fois par jour

• Inhibiteurs calciques

Dans l'angor, les posologies des inhibiteurs calciques sont les suivantes :

- diltiazem :
 - forme classique : 120 à 360 mg par jour en 3 à 4 prises,
 - forme LP (*Bi-Tildiem*) : 90 à 120 mg par jour en 2 prises ;
- vérapamil : 240 à 480 mg par jour en 1 à 2 prises ;
- bépridil : 300 à 600 mg par jour en 2 à 3 prises ;
- nifédipine :
 - forme classique : 30 à 60 mg par jour en 3 à 4 prises,
 - forme LP : 30 mg (voire 60 mg) par jour en 1 prise ;
- amlodipine, félodipine : 5 à 10 mg par jour en 1 prise.

Les inhibiteurs calciques doivent être pris de préférence au cours des repas.

• Molsidomine/linsidomine IV

Dans l'angor stable, la posologie de la molsidomine est de 2 mg 3 fois par jour.

Dans l'angor instable, la molsidomine peut être prescrite en perfusion à un débit d'1 mg par heure, puis la posologie peut être adaptée par paliers de 0,2 mg/heure toutes les 15 min.

• Activateurs des canaux potassiques

Le nicorandil, chef de file de cette classe, est prescrit à la posologie de 5 à 10 mg, 2 fois par jour.

• Trimétazidine

Elle est utilisée à la posologie de 60 mg par jour en 3 prises pour la forme comprimé, et de 70 mg en 2 prises pour la forme à libération modifiée, de préférence au moment des repas.

► Antiagréants plaquettaires

• Aspirine

En traitement au long cours, une méta-analyse a montré que l'aspirine présentait la même efficacité pour des doses s'échelonnant de 75 à 324 mg par jour (Brunelli, 1996). En pratique, il est recommandé de prescrire l'aspirine en phase aiguë à une posologie initiale de 300 mg par jour et de poursuivre le traitement en phase d'entretien à des doses comprises entre 75 et 160 mg par jour (Anonyme, 1998).

• Ticlopidine

La ticlopidine est administrée à raison de 250 mg 2 fois par jour au cours des repas.

• Clopidogrel

Le clopidogrel est administré en dose unique quotidienne de 75 mg après une première dose de charge de 300 mg en cas d'indication en situation aiguë, indifféremment pendant ou en dehors des repas. Dans les SCA le clopidogrel est recommandé pour le traitement en aigu et le traitement de plus longue durée pendant 12 mois. Au-delà de cette période, le traitement dépendra du risque du patient et du jugement clinique individuel.

► Héparines

Héparines non fractionnées. — Dans l'angor instable, l'héparine est administrée en bolus à la dose de 80 unités par kg, suivie d'une perfusion continue de 18 unités par kg et par heure pendant 2 à 5 jours.

Héparines de bas poids moléculaire. — Dans les études FRISC et FRIC, la daltéparine est administrée à la dose de 120 unités par kg par voie sous-cutanée en 2 prises par jour (Waltin, 1997). L'énoxaparine, dans l'étude ESSENCE, est utilisée à la posologie d'1 mg/kg par voie sous-cutanée en 2 prises par jour (Swahn, 1997 ; Walletin, 1997).

Adaptation posologique

À l'exception des héparines, dont l'adaptation de posologie est réalisée selon les résultats biologiques, l'adaptation de posologie des autres médicaments utilisés dans l'angor ne se fait que sur des critères d'efficacité clinique.

► Médicaments antiangineux

• β-bloquants

La posologie doit être adaptée de manière à obtenir une fréquence cardiaque au repos inférieure à 60 batt./min et une fréquence cardiaque à l'effort inférieure à 120 battements par minute (De Cheigny, 1997).

Le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement sous peine d'entraîner des troubles du rythme grave, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

► Héparines non fractionnées

L'adaptation posologique s'effectue en fonction du TP ou TCA qui doit être supérieur à 1,5 à 2,5 fois la valeur du contrôle (Talbert, 1997).

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Médicaments antiangineux

► Dérivés nitrés

Application du patch. — Le dispositif doit être collé sur une surface cutanée saine, peu pileuse, sèche et propre. Pour une bonne adhésivité, une pression doit être exercée pendant quelques secondes avec la paume de la main. Après la durée d'application prescrite, le dispositif doit être retiré et jeté. Un nouveau dispositif doit être ensuite appliqué sur une autre région cutanée. Un dispositif ne peut être recollé sur la même région qu'après plusieurs jours pour éviter des problèmes d'irritation locale.

► Héparines

En cas d'administration d'héparine par voie sous-cutanée, la première injection doit être précédée d'un bolus IV de 5 000 unités pour prévenir le délai d'obtention de l'effet anticoagulant dû à la voie sous-cutanée (Brunelli, 1996). La coadministration d'aspirine à la perfusion continue d'héparine permet de prévenir le phénomène de rebond à l'arrêt d'administration de l'héparine (Cohen, 1998).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• **Médicaments antiangineux***Dérivés nitrés*

Les contre-indications communes aux produits de cette classe sont :

- l'allergie connue aux dérivés nitrés ;
- l'hypotension sévère, la cardiomyopathie obstructive ;
- l'infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë, l'hypertension intracrânienne ;
- l'allaitement.

Les autres contre-indications dépendent des produits et de la voie d'administration :

- cardiopathie obstructive avec l'isosorbide dinitrate et certaines formes transdermiques ;
- collapsus circulatoire avec les formes transdermiques et la voie IV ;
- hypotension avec les formes IV.

Molsidomine/linsidomine

La contre-indication commune aux deux formes est l'hypotension. La forme IV est de plus contre-indiquée en cas d'hypovolémie.

β-bloquants (tableau 6.9)

Les β-bloquants ont montré une efficacité indiscutable et doivent être utilisés le plus souvent possible. Toutefois, un certain nombre de situations en contre-indiquent la prescription (Stringer, 1996).

Inhibiteurs calciques

Le vérapamil, le diltiazem et le bépridil ne peuvent être utilisés dans les situations suivantes :

- bloc auriculo-ventriculaire de 2^e ou 3^e degré ;

- insuffisance cardiaque non contrôlée ;
 - bradycardie sévère (≤ 40 batt./min) (diltiazem) ;
 - hypotension artérielle (vérapamil) ;
 - fibrillation ou flutter auriculaire (voie IV) ;
 - hypokaliémie (bépridil) ;
 - allongement congénital de l'espace QT (bépridil).
- La nifédipine est contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde récent et d'angor instable.

Activateurs des canaux potassiques

Le nicorandil est contre-indiqué en cas de choc cardiogénique, d'hypotension et d'insuffisance ventriculaire gauche.

• **Antiagrégants plaquettaires***Aspirine*

L'aspirine reste un médicament bien toléré. Les seules contre-indications à son utilisation sont l'allergie vraie, l'ulcère gastro-duodénal et le risque hémorragique.

Ticlopidine

La ticlopidine présente les mêmes contre-indications que l'aspirine (allergie vraie, ulcère gastro-duodénal, risque hémorragique) ainsi que des antécédents de troubles hématologiques.

Clopidogrel

Le clopidogrel présente les mêmes contre-indications que l'aspirine (allergie vraie, ulcère gastro-duodénal, risque hémorragique), ainsi que l'insuffisance hépatique sévère.

• **Héparines**

Les contre-indications absolues communes à toutes les héparines sont les suivantes :

- antécédents de thrombocytopénie ;
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase ;
- lésions susceptibles de saigner ;
- endocardite infectieuse aiguë ;
- hypersensibilité à l'héparine.

Tableau 6.9. Contre-indications des β-bloquants.

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Fréquence cardiaque < 50 batt./min	Asthme**
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	Traitement en cours par les inhibiteurs calciques
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque***
Signes d'hypoperfusion périphérique	Syndrome de Raynaud****
Bronchopneumopathie obstructive chronique	Angor de Prinzmetal*****
Bloc auriculo-ventriculaire*	Phéochromocytome non traité*****

* Bloc auriculo-ventriculaire : un bloc de premier ou deuxième degré peut s'aggraver en bloc complet lors de l'utilisation de β-bloquants. Cet effet a été montré avec l'aténolol dans l'étude ISIS-1.

** Asthme : les risques de bronchospasme sont très nettement augmentés avec les β-bloquants. Ce risque est moindre mais reste réel avec les β-bloquants β1-cardiosélectifs.

*** Insuffisance cardiaque non contrôlée : après contrôle de cette insuffisance cardiaque, les β-bloquants peuvent être à nouveau utilisés mais à faibles doses (Sleight, 1997).

**** Syndrome de Raynaud : privilégier les β-bloquants cardiosélectifs et dotés d'un pouvoir agoniste partiel, à administrer avec prudence.

***** Angor de Prinzmetal : les β-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un β-bloquant cardiosélectif est possible dans les formes mineures à condition d'associer conjointement un vasodilatateur.

***** Surveiller.

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les interactions présentées dans le tableau 6.10 sont les interactions officielles (référéncées dans le *Vidal* 2001) et se limitent aux interactions de niveau « contre-indication »

et « association déconseillée ». Toutefois, en raison de la gravité de la pathologie, de telles associations sont parfois volontairement réalisées compte tenu du rapport bénéfice/risque.

Tableau 6.10. Interactions médicamenteuses des médicaments antiangoreux.

	Médicaments autres	Niveau	Mécanisme Remarques et conseils
aspirine	AINS	AD	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestive
	anticoagulants oraux	CI/AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale) De niveau AD aux posologies faibles antiagrégantes plaquettaires
	héparines	AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale)
	méthotrexate	CI	Méthotrexate à doses > 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hépatologique du méthotrexate par diminution de la clairance rénale et déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques
	uricosuriques (benzbromarone, probénécide)	AD	Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux
héparines	aspirine et AINS	AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale)
	dextran 40 (voie parentérale)	AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de l'agrégation plaquettaire par le dextran 40)
dérivés nitrés	sildénafil	CI	Risque important d'hypotension
β-bloquants	amiodarone	CI/AD	Risque de torsades de pointe; AD pour les autres : troubles de contractilité, d'automatisme et de conduction
	floctafénine	CI	En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les β-bloquants
	sultopride	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
inhibiteurs calciques			
bépridil, diltiazem, félodipine, amlodipine	dantrolène (perfusion)	CI/AD	Par extrapolation des fibrillations ventriculaires mortelles observées chez l'animal. De niveau AD pour nifédipine
vérapamil, diltiazem	esmolol	AD	Troubles d'automatisme, de conduction et risque de défaillance cardiaque
	sultopride	CI	Risque majoré de torsade de pointe
diltiazem IV	amiodarone	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire
diltiazem	pimazide, cisapride	CI	Risque majoré de torsade de pointes
	alcaloïde de l'ergot de seigle	CI	Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités
diltiazem, vérapamil	triazolam	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam
bépridil	médicaments donnant des torsades de pointe	CI/AD	CI : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, ibutilide); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol); bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine AD : halofantrine, pentamidine, sparfloxacin
	clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole	CI	Risques de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes

6. Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

Tableau 6.10. Interactions médicamenteuses des médicaments antiangoreux. (Suite)

	Médicaments autres	Niveau	Mécanisme Remarques et conseils
inhibiteurs calciques (Suite)			
nifédipine	ciclosporine	AD	Risque de gingivopathies
amiodarone	sotalol	CI	Risque de torsades de pointe
	ciclosporine	AD	Augmentation du taux circulant de ciclosporine; risque néphrotoxique
	diltiazem IV	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire
	médicaments donnant des torsades de pointe	CI/AD	CI : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, ibutilide); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol); bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine AD : halofantrine, pentamidine, sparfloxacine
	sparfloxacine	CI	Risque de torsades de pointe par majoration de l'espace QT
statines	fibrates	CI	Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse
atorvastatine, cérvastatine, simvastatine	antiprotéases	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser une autre statine
	delavirdine	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser une autre statine
	itraconazole, kétoconazole	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser une autre statine

CI : contre-indiqué - AD : Association déconseillée

Prévention des effets indésirables

► Dérivés nitrés

Maux de tête. — Ces effets indésirables sont assez fréquents.

QUE FAIRE ? L'administration concomitante d'aspirine ainsi que l'instauration progressive du traitement peuvent les réduire. En cas de céphalées persistantes, après réduction de la posologie, il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement.

Hypotension. — Il s'agit de l'effet indésirable le plus grave pouvant entraîner une syncope chez certains patients.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire d'instaurer progressivement le traitement et de contrôler le débit de perfusion pour ne pas faire chuter la pression artérielle de plus de 20 à 30 mmHg.

Méthémoglobinémie. — Cet effet très rare est observé en cas de fortes doses de dérivés nitrés ou en cas de surdosage.

QUE FAIRE ? À partir de 0,8 % de méthémoglobinémie, un traitement par le bleu de méthylène par voie IV à 1 % est mis en place à raison d'1 à 2 mg/kg.

► Molsidomine/linsidomine

Hypotension artérielle systolique. — Cet effet peut être observé surtout chez le sujet âgé.

QUE FAIRE ? Le débit de perfusion doit être adapté par paliers de 0,2 mg/heure toutes les 15 min. En cas de baisse excessive de la tension, un remplissage vasculaire peut être envisagé.

► β-bloquants

• Dans la phase aiguë en traitement IV

Hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire

QUE FAIRE ? En cas d'administration de β-bloquants par voie intraveineuse, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être régulièrement contrôlées. Le traitement IV par β-bloquant doit être suspendu si la fréquence cardiaque chute en dessous de 55 battements par minute, si la pression artérielle systolique devient inférieure à 90 mmHg ou si l'intervalle PR à l'ECG se prolonge au-delà de 0,26 seconde (signe de bloc auriculo-ventriculaire). Ces effets indésirables peuvent être simplement transitoires permettant alors une reprise du traitement par le β-bloquant. La surveillance hémodynamique doit être poursuivie étroitement et toute récurrence doit suspendre définitivement le traitement par les β-bloquants.

• **Dans la phase chronique en traitement per os**

Hypotension, bradycardie.

QUE FAIRE ? Pression artérielle et fréquence doivent être suivies très régulièrement. En cas de survenue, les posologies doivent être diminuées et si elles persistent, la thérapeutique doit être interrompue.

Impuissance, hyperlipidémie, dépression, claudication, asthénie, refroidissement des extrémités, troubles digestifs

► **Inhibiteurs calciques**

Troubles du rythme ventriculaire, torsades de pointes avec le bépridil. — Cet effet indésirable du bépridil est dû à ses propriétés électrophysiologiques d'allongement de repolarisation.

QUE FAIRE ? Un électrocardiogramme doit être systématiquement pratiqué avant la mise sous traitement, puis 2 à 4 semaines plus tard. Si l'allongement de l'espace QT est supérieur à 20 % de sa valeur initiale, la posologie doit être réduite. Si l'allongement persiste après réduction de la posologie, le traitement doit être interrompu.

Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, œdèmes des membres inférieurs, éruptions cutanées. — Pour le bépridil, une bradycardie inférieure à 50 batt./min doit entraîner une réduction de la posologie, voire un arrêt momentané du traitement.

QUE FAIRE ? La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être régulièrement suivies.

► **Aspirine**

Saignements gastriques. — Ils sont dose-dépendants et deux fois plus fréquents à la dose de 300 mg/j qu'à la dose de 75 mg/j.

QUE FAIRE ? Il est préférable d'utiliser des faibles doses d'aspirine ou d'administrer la ticlopidine. L'utilisation d'aspirine tamponnée permet de diminuer les symptômes gastro-intestinaux mais ne réduit pas les risques de saignements.

► **Ticlopidine**

Atteinte hématologique de type neutropénies. — Cet effet peut survenir au cours du premier trimestre du traitement.

QUE FAIRE ? Si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1\,500\text{ mm}^3$ ou en cas de thrombopénies avec un nombre de plaquettes inférieur à $100\,000/\text{mm}^3$, le traitement doit être interrompu et un contrôle hématologique par numération formule sanguine doit être pratiqué jusqu'au retour à la normale. Surveillance : NFS au début du traitement puis toutes les 2 semaines.

► **Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa**

Saignements, hémorragies. — Les saignements sous anti-GPIIb/IIIa sont d'autant plus fréquents qu'ils sont associés à l'héparine. Ils sont le plus souvent mineurs (de type hématurie, hématomène) mais peuvent également être majeurs (diminution de l'hémoglobine supérieure à 5 g/dL,

hémorragie intracrânienne). L'association de tirofiban à l'héparine a entraîné plus de saignements que l'association héparine-aspirine. La survenue de saignements a été plus fréquente chez des patients traités par eptifibatide que ceux sous placebo. Dans le cas d'une intervention coronarienne percutanée, l'incidence des complications hémorragiques est plus importante en cas d'utilisation de l'abciximab en association avec l'héparine et l'aspirine, notamment au site de ponction fémorale pour la mise en place de l'introducteur.

QUE FAIRE ? Avant toute utilisation d'anti-GPIIb/IIIa, des contrôles d'hématocrite et d'hémoglobine doivent être faits pour dépister toute anomalie de la coagulation préexistante. Les patients doivent être surveillés très étroitement pour détecter toute survenue de saignements ou d'hémorragies en cours de traitement.

Thrombocytopénies. — Des thrombocytopénies sont plus fréquentes sous abciximab que sous placebo.

QUE FAIRE ? Une thrombocytopénie préexistante doit être recherchée avant tout traitement par l'abciximab. En cas de thrombocytopénie se déclarant sous abciximab, celui-ci doit être arrêté. Si cette thrombocytopénie est grave, l'héparine et l'aspirine normalement associées à l'abciximab doivent être arrêtées également et une transfusion de plaquettes peut être envisagée.

► **Héparines**

Thrombocytopénies d'origine immunoallergique. — Elles apparaissent essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour de traitement.

QUE FAIRE ? Une numération formule sanguine doit être pratiquée avant reprise du traitement, puis 2 fois par semaine pendant 21 jours. Le traitement doit être suspendu en cas de survenue de ces thrombocytopénies.

Manifestations hémorragiques. — Elles sont liées à un surdosage.

QUE FAIRE ? En cas d'hémorragies, l'héparine peut être neutralisée par la protamine (1 mL de 1 000 unités antihéparine [UHA] de protamine neutralise exactement 1 000 unités d'héparine non fractionnée et 1 000 UI anti-Xa d'HBPM). La dose utile étant calculée en fonction du délai par rapport à l'injection d'héparine :

- délai inférieur à 30 min : 100 UHA pour 100 UI d'héparine ;
- délai de 30 à 60 min : 50 UHA pour 100 UI d'héparine ;
- délai supérieur à 60 min : 25 UHA pour 100 UI d'héparine.

► **Amiodarone**

Microdépôts cornéens. — Ce sont des dépôts lipidiques complexes pratiquement systématiquement observés chez l'adulte. Ils restent le plus souvent localisés à l'aire sous-pupillaire. Ils peuvent occasionner exceptionnellement des troubles visuels de type halos colorés en lumière éblouissante ou sensation de brouillard.

QUE FAIRE ? Ils ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement s'ils sont supportés par le patient. Ces dépôts sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Photosensibilisation

QUE FAIRE ? Il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil et aux rayons ultraviolets durant le traitement.

Troubles thyroïdiens. — Ils peuvent être de type hypothyroïdie ou hyperthyroïdie. Une hypothyroïdie se traduit par une prise de poids, de l'apathie et une somnolence avec une élévation franche de la TSH. Les hyperthyroïdies sont moins symptomatiques et doivent être diagnostiquées par l'effondrement de la TSH ultrasensible.

QUE FAIRE ? Une hypothyroïdie n'impose pas systématiquement l'arrêt du traitement. Le traitement peut alors être poursuivi en complémentant avec la L-thyroxine, la posologie étant fixée par le dosage de la TSH. Une hyperthyroïdie impose l'arrêt du traitement. Si l'arrêt du traitement n'est pas trop tardif, la guérison est totale. S'il est trop tardif et expose au risque d'une thyroétoxicose, un traitement par les antithyroïdiens de synthèse n'est pas toujours suffisant et doit souvent être associé à une corticothérapie. Dosage TSH : chez tous les patients avant traitement, puis régulièrement (6 mois).

Troubles pulmonaires. — Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse sont rapportés et se traduisent initialement par une dyspnée d'effort, isolée ou associée à une altération de l'état général.

QUE FAIRE ? L'apparition d'une dyspnée doit faire entreprendre un contrôle radiologique. Le traitement doit être arrêté et les signes pulmonaires régressent habituellement en 3 à 4 semaines. La guérison est accélérée avec une corticothérapie.

Troubles hépatiques. — Cette toxicité hépatique peut se manifester par de simples élévations des transaminases ou très rarement par une hépatopathie aiguë en début de traitement. Elle peut également se traduire par une hépatopathie chronique de type pseudo-alcoolique en cas de traitement prolongé.

QUE FAIRE ? La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée pendant un traitement par l'amiodarone. À l'exception d'une simple élévation des transaminases qui peut régresser spontanément, la survenue d'une hépatotoxicité doit faire interrompre le traitement.

Troubles neurologiques. — Des neuropathies périphériques sensitivomotrices ont été rapportées exceptionnellement.

QUE FAIRE ? Elles imposent l'arrêt du traitement et sont réversibles.

Troubles cardiaques. — L'effet arythmogène de l'amiodarone est inférieur à celui des autres antiarythmiques et ne se manifeste le plus souvent qu'en cas d'association à d'autres antiarythmiques. Une bradycardie peut être observée, en général dose-dépendante.

► Trimétazidine

Troubles digestifs. — De rares cas de nausées et vomissements ont été décrits.

QUE FAIRE ? Absorber les comprimés de trimétazidine au moment des repas.

► Nicorandil

Aptose et ulcérations buccales et digestives. — Ces manifestations sont parfois sévères et douloureuses (Katory M, 2005)

QUE FAIRE ? Leur survenue impose l'arrêt du traitement par le nicorandil. L'évolution est en général lentement favorable après arrêt.

Céphalées. — Leur survenue est fréquente, surtout en début de traitement.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être initié à posologie progressive.

Hypotension. — Des cas d'hypotension sont fréquents à fortes posologies ou en cas d'association à des médicaments à propriétés hypotensives.

QUE FAIRE ? Contrôler régulièrement la tension et éviter les associations à des médicaments hypotenseurs.

CONSEILS AU PATIENT

Ils ont pour objectif de réduire les facteurs de risque favorables au développement d'une insuffisance coronaire.

Arrêt du tabac. — Il constitue l'une des mesures les plus efficaces dans la prise en charge de l'insuffisance coronaire puisqu'un an après arrêt du tabac, le risque cardiovasculaire rejoint celui du non-fumeur (De Gevigney, 1997). Les patients fortement dépendants peuvent être aidés dans leur lutte contre le tabagisme par l'utilisation de patchs de nicotine.

Régime diététique. — Pour lutter contre l'hypercholestérolémie, un régime pauvre en cholestérol et graisses saturées doit être adopté. Chez l'obèse, la perte de poids est d'autant plus importante qu'elle permet le plus souvent une baisse de la tension artérielle et surtout une diminution des besoins en oxygène à l'effort.

Exercice physique. — Il doit être adapté à l'activité du patient, à son âge et au degré de sévérité de l'atteinte coronaire. Dix minutes d'exercice quotidien (jusqu'à 20 min chez un patient actif) sont recommandées dans un premier temps. Puis, la durée de l'exercice physique est augmentée de 5 à 10 min chaque semaine pour atteindre une durée quotidienne de 30 à 40 min (Wislow, 1996).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Insuffisances coronaires (angor stable et syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST)

L'angor est un syndrome douloureux thoracique dû à une ischémie myocardique par carence transitoire en oxygène. Cette ischémie est liée à une insuffisance de débit coronaire.

Il existe différentes formes :

- l'angor stable ou angor d'effort lié à un rétrécissement coronaire athéroscléreux fixe empêchant le flux coronaire de s'adapter à une augmentation de demande en oxygène ;
- l'ischémie myocardique silencieuse, ischémie en absence de tout symptôme ;
- les syndromes coronariens aigus (SCA) sans sus-décalage du segment ST scindés en deux groupes :
 - l'angor instable (troponines indétectables),
 - l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ;
- l'angor de Prinzmetal, spasme artériel fréquemment responsable du déclenchement d'un angor instable.

La douleur est le signe principal. Elle est d'apparition brutale à l'effort dans l'angor, au niveau thoracique antérieur, rétrosternal, avec irradiations. Elle cède à la prise de trinitrine dans l'angor.

Médicaments utilisables

Les traitements utilisables sont :

- les médicaments antiangineux comprenant les dérivés nitrés (augmentent l'apport en oxygène au myocarde et réduisent la demande), la molsidomine, les β -bloquants (réduisent la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique et la pression artérielle systolique à l'effort), les inhibiteurs calciques (réduisent la consommation en oxygène du myocarde par effet vasodilatateur et baisse de la contractilité myocardique), les activateurs des canaux potassiques (nicorandil), la trimétazidine ;
- l'aspirine, le clopidogrel et la ticlopidine pour leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires ;
- les héparines, non fractionnées ou HBPM ou le fondaparinux pour leur activité antithrombotique ;
- les techniques chirurgicales de revascularisation par pontage aorto-coronaire ou par angioplastie transluminale.

Critères de choix thérapeutique

Crise angineuse. — La crise d'angor est traitée par administration de trinitrine ou isosorbide dinitrate par voie sublinguale :

Angor stable d'effort. — Le traitement de fond, après traitement de la crise, doit débuter par une monothérapie. En absence de contre-indications, les β -bloquants sont prescrits en première intention. Dans le cas contraire, ces derniers peuvent être remplacés par des inhibiteurs calciques (non dihydropyridiniques) en absence de dysfonctionnement ventriculaire gauche ; par les dérivés nitrés, particulièrement intéressants en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou de dysfonctionnement ventriculaire gauche ; par la molsidomine ; par le nicorandil ou la trimétazidine ou l'ivabradine. En cas d'échec à la monothérapie, une association est envisagée (β -bloquant-inhibiteur calcique).

Syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST. — C'est une urgence thérapeutique, nécessitant l'hospitalisation des patients en service de réanimation cardiovasculaire. Ils doivent recevoir un traitement de base comportant de l'aspirine, une HBPM, du clopidogrel, des β -bloquants (en l'absence de contre-indication) et des dérivés nitrés. Une stratification du risque doit s'effectuer à partir des données cliniques, des ECG et des dosages de troponines.

On peut identifier deux catégories de patients :

- les patients à haut risque sont justiciables, en plus d'un traitement de base, d'une perfusion d'anti-GPIIb/IIIa suivie d'une angiographie coronaire au cours de la période d'hospitalisation. Les patients dont les lésions se prêtent à une intervention coronaire percutanée recevront du clopidogrel, que l'on donnera également à ceux porteurs de lésions coronaires ne se prêtant à aucune forme de revascularisation. Les patients chez lesquels est prévu un pontage aorto-coronarien ne recevront pas de clopidogrel, à moins que l'opération ne soit remise à plus tard, mais dans ce cas le clopidogrel devra être arrêté au minimum 5 jours avant l'opération ;
- les patients à faible risque dont les troponines sont confirmées négatives à 12 h d'intervalle peuvent bénéficier d'un arrêt de l'héparine tout en continuant l'aspirine, les β -bloquants et les dérivés nitrés et en administrant du clopidogrel. Avant la sortie ou si ce n'est pas possible, dans les jours qui suivent, une épreuve d'effort sera effectuée pour évaluer la probabilité et la sévérité de la coronaropathie. Après cet examen, une angiographie coronaire pourra être réalisée. Dans tous les cas une prise en charge agressive des facteurs de risques avec suppression du tabac, exercice régulier, aspirine, clopidogrel pendant une durée minimale de 12 mois (troponines), β -bloquants (s'ils ne sont pas contre-indiqués) et statines, doit impérativement être maintenue durant le suivi.

Ischémie silencieuse. — Les bêta-bloquants et les antiangineux peuvent réduire le degré d'ischémie silencieuse, voire la supprimer. La chirurgie par pontage coronaire est supérieure à l'angioplastie, elle-même supérieure aux thérapeutiques médicamenteuses. Toutefois, les études se sont montrées contradictoires sur le bénéfice à long terme de la suppression de l'ischémie myocardique.

Angor de Prinzmetal. — Il doit être de préférence traité par les inhibiteurs calciques, si nécessaire associé à un dérivé nitré.

Optimisation thérapeutique

Les β -bloquants sont utilisés par voie intraveineuse dans la phase aiguë, puis en relais par voie orale. Dans la phase chronique, il est préférable de prescrire des β -bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque par voie orale.

La trinitrine est administrée par voie sublinguale pour traiter la crise et en deuxième intention, par voie intraveineuse si la douleur persiste. Pour le traitement de fond la trinitrine, l'isosorbide dinitrate et l'isosorbide mononitrate sont utilisés. Une fenêtre thérapeutique (8 à 12 h par jour) est nécessaire pour éviter les phénomènes d'échappement. La trinitrine est utilisable par voie transdermique.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Les inhibiteurs calciques sont utilisés par voie orale et administrés de préférence au moment des repas.

L'aspirine est administrée *per os* à la dose d'environ 300 mg dans la phase aiguë et entre 75 et 160 mg dans la phase chronique. Le clopidogrel ou la ticlopidine peuvent remplacer l'aspirine en cas de contre-indication ou être en association en particulier en cas de pose de stent. Le clopidogrel est souvent associé à l'aspirine dans les SCA.

L'héparine est utilisée dans l'angor instable : soit par bolus, puis perfusion IV pour l'héparine non fractionnée, soit par voie sous-cutanée pour les héparines de bas poids moléculaire. Les règles hygiéno-diététiques sont importantes et doivent permettre un arrêt du tabac, un régime pauvre en cholestérol et graisses saturées ainsi qu'un minimum d'exercice physique adapté à l'âge et l'activité du patient.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Monsieur A.T., 56 ans, est un chef d'entreprise qui fume jusqu'à 30 cigarettes par jour. Il présente une hypertension corrigée par un traitement par énalapril (*Rénitec*), à raison d'1 comprimé de 20 mg par jour et une hyperlipidémie traitée par gemfibrozil (*Lipur*), à raison de 2 comprimés de 450 mg par jour.

À la suite d'une fête avec excès alimentaire et alcoolique, il ressent une douleur inhabituelle spontanée thoracique gauche irradiant dans le dos durant 30 min ainsi qu'une sensation d'oppression motivant une hospitalisation d'urgence.

À l'examen médical, il présente les caractéristiques suivantes :

- une douleur thoracique persistante et disparaissant après 2 bouffées de trinitrine sublinguale.
- une pression artérielle de 140/90 mmHg ;
- un électrocardiogramme avec segment ST négatif en D1 VL durant la douleur, indiquant une ischémie coronaire dans le territoire latéral ;

une biologie : troponine 3 ng/mL (N < 0,1).

Une coronarographie est prévue dans 24/48 h.

2. Parmi les affirmations suivantes, concernant le traitement médicamenteux mis en place, lesquelles sont exactes ?

- a) La trinitrine est indispensable.
- b) Une dose de charge de clopidogrel est recommandée.
- c) L'héparine de bas poids moléculaire est préférée à l'héparine non fractionnée.
- d) L'association aspirine-héparine est préférable à l'héparine seule.
- e) Le fondaparinux (*Arixtra*) est au moins aussi efficace que l'héparine de bas poids moléculaire avec une meilleure tolérance.

Une coronarographie est réalisée le lendemain et montre une sténose de l'interventriculaire antérieure moyenne à 60-70 %, aucune anomalie de cinétique et une fraction d'éjection systolique de 78 %. Une angioplastie est réalisée avec pose d'un stent actif. Les suites d'hospitalisation sont simples et permettent la sortie du patient.

À la sortie, le traitement de Monsieur A.T. comprend :

- simvastatine (*Zocor*) 20 mg/j ;
 - aspirine (*Kardegic*) 75 mg/j ;
 - clopidogrel (*Plavix*) 75 mg/j pendant 3 mois ;
 - aténolol (*Ténormine*) 100 mg/j ;
 - ramipril (*Triatec*) 5 mg/j.
- plus des conseils hygiéno-diététiques.

3. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) L'angor est traité par l'association β -bloquant/inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- b) L'association aspirine-clopidogrel est justifiée.
- c) La durée de l'association aspirine-clopidogrel devrait être supérieure à 3 mois.
- d) Il aurait été préférable chez ce patient de prescrire un inhibiteur calcique à la place du β -bloquant.

QUESTIONS

1. À ce stade, de quel type de pathologie s'agit-il ?

- a) Angor stable.
- b) Angor instable.
- c) Ischémie silencieuse.
- d) Infarctus avec sus-décalage ST.
- e) Infarctus sans sus-décalage ST.

4. Parmi les effets indésirables suivants, lesquels sont susceptibles de survenir compte tenu de la thérapeutique en place ?

- a) Des maux de tête.
- b) Une hypotension.
- c) Une tachycardie.
- d) Des troubles de l'érection.
- e) Une toux sèche.

Huit mois plus tard, le test d'effort maximal est négatif après arrêt des β -bloquants (aténolol). L'association aspirine-clopidogrel est poursuivie pour une durée de 1 an. Toutefois, le patient n'a pas arrêté le tabac. Il doit être opéré en urgence pour appendicite.

5. Quelle attitude doit être adoptée ?

- a) L'association aspirine-clopidogrel doit être poursuivie car elle est indispensable dans le traitement préventif antithrombotique.
- b) L'association aspirine-clopidogrel peut être interrompue, et remplacée par de l'héparine.
- c) L'aspirine doit être arrêtée sans être remplacée.
- d) Le clopidogrel doit être arrêté définitivement sans être remplacé.
- e) Le clopidogrel doit être arrêté alors que l'aspirine est poursuivie puis repris après l'intervention dès que le risque d'hémorragie postopératoire est écarté du clopidogrel avec une dose de charge de 300 mg.

RÉPONSES

1. e)

- a) L'angor stable est défini par des douleurs depuis au moins un mois.
- b) Une douleur prolongée thoracique de survenue récente avec une modification du tracé ECG et des enzymes cardiaques anormaux correspond à l'angor instable.
- c) L'ischémie myocardique silencieuse est caractérisée par une absence de symptômes. Elle est en général découverte lors d'une exploration cardiaque.

2. b), c), d), e)

- a) Les dérivés nitrés ne sont indiqués qu'en cas de récives ischémiques, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive.
- d) Une méta-analyse a montré que l'association aspirine – héparine permettait une réduction de 33 % du risque d'infarctus du myocarde.

3. b)

- a) L'angor est traité par le β -bloquant. L'inhibiteur de l'enzyme de conversion est prescrit du fait de l'hypertension artérielle.
- b) La ticlopidine est souvent associée à l'aspirine en cas de pose de stent.
- c) 12 mois.
- d) En monothérapie, les β -bloquants sont prescrits en première intention (en absence de contre-indication), surtout en cas d'hypertension artérielle associée, ce

qui est le cas de Monsieur A.T. Les inhibiteurs calciques n'ont pas d'indication dans le traitement des syndromes coronariens aigus. Ils n'entraînent pas de réduction de la mortalité ou du risque d'infarctus.

4. b), d), e)

- a) Les maux de tête sont des effets indésirables fréquemment rencontrés avec les dérivés nitrés.
- b) L'hypotension est un effet indésirable fréquemment rencontré avec les β -bloquants. Le risque est accru chez ce patient du fait de la coadministration d'énalapril, inhibiteur de l'enzyme de conversion risquant aussi de provoquer des hypotensions. Il est donc particulièrement important de contrôler la pression artérielle chez ce patient.
- c) Compte tenu des médicaments prescrits, le risque est plutôt de bradycardie du fait des β -bloquants.
- e) La toux sèche est un effet indésirable fréquent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

5. la réponse a) n'est souvent pas réalisée la réponse e) semble être maintenant privilégiée.

Cas n° 2. Madame J. S., 71 ans, présente des antécédents allergiques (allergie à l'aspirine, œdème de Quincke après un traitement antibiotique). Elle est traitée pour une hypertension artérielle par l'acébutolol (*Sectral*) à la dose de 400 mg/j. Elle présente également une hyperlipidémie mixte (cholestérol total : 7,5 mmol/L et triglycéridémie : 3,2 mmol/L). Elle ne fume pas.

Plusieurs épisodes de brûlures rétrosternales basses apparaissent de façon spontanée et durent 10 min environ. Une douleur thoracique, de type brûlure, durant 45 min motive une hospitalisation en urgence en réanimation. Les examens cliniques et biologiques indiquent :

- absence de douleur thoracique ;
- hypertension artérielle (240/110 mmHg) ;
- électrocardiogramme avec sous-décalage ST D2 D3 VF V4 V5 V6 ;
- myoglobine normale ;
- troponine I : 2,7 ng/mL ;
- CPK : 137 UI/L.

Le traitement suivant de l'angor instable est mis en place :

- héparine calcique IV à la dose de 25 000 U/j ;
- trinitrine à la seringue électrique à la dose d'1 mg par heure ;
- clopidogrel (*Plavix*) à raison de 1 comprimé de 75 mg par jour (dose de charge le premier jour) ;
- acébutolol (*Sectral*) à raison d'1 comprimé de 400 mg ;
- tirofiban (*Agrastat*) à une dose ajustée selon son poids.

QUESTIONS

1. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) Le clopidogrel est équivalent à l'aspirine dans le traitement de l'angor.
- b) La perfusion de trinitrine est indispensable.

- c) Le tirofiban est indiqué chez les patients avec un SCA sans sus-décalage du segment ST avec une troponine augmentée.
- d) Le tirofiban n'aurait pas dû être prescrit tant que la pression artérielle était très élevée.
- e) Cette patiente est classée comme à « risque élevé ».
Une coronarographie, réalisée au 2^e jour d'hospitalisation, montre une occlusion de l'artère circonflexe, une sténose de la coronaire droite et une sténose de l'inter-ventriculaire antérieure, une fraction d'éjection systolique de 55 %, ainsi qu'une hypokinésie latérale et inféro-postérieure.
Une pose de stent actif (*Taxus*) est réalisée au niveau de la coronaire droite et de la circonflexe et la patiente développe le lendemain une thrombopénie à 30 G/L sans signe clinique.

2. Quelle attitude doit être adoptée vis-à-vis de cette allergie ?

- a) On doit évoquer une allergie à l'héparine.
- b) On doit évoquer une intolérance au tirofiban.
- c) Il faut transfuser des plaquettes.
- d) Il faut arrêter le clopidogrel.
- e) Il faut arrêter l'aspirine.

Quatre mois plus tard, la patiente est asymptomatique et présente un test d'effort positif, une ischémie silencieuse et une hypertension artérielle. La coronarographie de contrôle ne montre pas de resténose.

Le traitement médical est intensifié en raison de l'hypertension artérielle et comprend :

- valsartan-hydrochlorothiazide (*Nisisco*) 1 comprimé par jour ;
- simvastatine (*Zocor*) 20 mg par jour ;
- acébutolol (*Sectral*) 400 mg par jour ;
- trinitrine en patch (*Diafusor 10*) 10 mg.

3. Quelle est la durée d'application maximale recommandée pour le patch de trinitrine ?

- a) 1 heure.
- b) 4 heures.
- c) 9 heures.
- d) 16 heures.
- e) 20 heures.

4. Concernant le patch de trinitrine, quelles sont les recommandations d'applications correctes ?

- a) Le patch doit être recouvert d'un pansement occlusif.
- b) Placer le patch toujours au même endroit.
- c) Un même patch peut être utilisé au maximum 2 jours consécutifs.
- d) Appliquer une pression avec la paume de la main pendant quelques secondes après l'avoir collé.
- e) Le patch doit être appliqué pendant la nuit.

5. Quels sont les paramètres biologiques importants à contrôler chez cette patiente compte tenu du traitement médical mis en place ?

- a) Kaliémie.
- b) Natrémie.

- c) Enzymes hépatiques.
- d) Créatinine phosphokinase (CPK).
- e) Uricémie.

RÉPONSES

1. a), b), c), d)

- a) Le clopidogrel présente une activité similaire à l'aspirine si l'on compare les valeurs de réduction de mortalité et de survenue d'infarctus du myocarde.
- b) À cause de l'HTA.

2. a), b)

3. d)

Il est recommandé de retirer le patch pendant une période de 8 à 12 heures du fait des phénomènes de tolérance, correspondant à une durée maximale d'application de 16 heures.

4. d)

- a) Le patch ne doit pas être recouvert d'un pansement occlusif. Si celui-ci ne colle pas bien, il est préférable de le changer en veillant à bien l'appliquer sur une zone cutanée saine, peu pileuse, sèche et propre.
- b) Un dispositif ne peut être recollé au même endroit que plusieurs jours après afin d'éviter les phénomènes d'irritation.
- c) Un même patch ne peut être appliqué qu'une seule fois.
- d) Pour optimiser l'adhésivité du patch, il est recommandé d'appliquer une pression avec la paume de la main pendant quelques secondes.
- e) Une fenêtre thérapeutique de 8 à 12 heures doit être respectée pour éviter les phénomènes d'échappement. De ce fait, il est recommandé d'éviter l'application du patch pendant la nuit, période pendant laquelle le patch risque plus d'être arraché.

5. a), b), c), d), e)

- a) L'hydrochlorothiazide est un diurétique hypokaliémiant et le valsartan est un inhibiteur de l'angiotensine II hyperkaliémiant. Toutefois, l'équilibre n'est pas systématiquement obtenu par cette association et un contrôle strict et régulier de la kaliémie est indispensable.
- b) L'association inhibitrice de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide peut provoquer une hyponatrémie avec un risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en début de traitement. Il est donc important de contrôler la natrémie.
- c) Début de traitement. Si cette élévation persiste, elle peut justifier l'arrêt du traitement.
- d) La simvastatine peut provoquer une élévation de la créatinine phosphokinase avec risque d'atteinte musculaire. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés. Des valeurs supérieures à 10 fois la normale imposent l'arrêt du traitement.
- e) L'hydrochlorothiazide est hyperuricémiant et nécessite un contrôle de l'acide urique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALEXANDER J.H., HARRINGTON R.A. — Recent antiplatelet drug trials in the acute coronary syndromes. Clinical interpretation of prism, prism-plus, paragon and pursuit. *Drugs*, 1998, 56 (6), 965-976.
- ANONYME — Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) investigators. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation : a pilot study. OASIS. *Circulation*, 1997, 96, suppl. I, 1-40.
- ANONYME — A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) study investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1998a, 338 (21), 1498-1505.
- ANONYME — Inhibition of the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms (PRISM PLUS) study investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1998b, 338 (21), 1488-1497.
- ANONYME — Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*, 1990, 336 (8719), 827-830.
- ANONYME — Management of unstable angina. *Drug therapeutic bulletin*, 1998 (c), 36 (5), 36-39.
- ANONYME — Fragmin during instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet*, 1996, 347, 561-568.
- ANONYME — ACC/AHA guidelines for the management of patient with stable angina. *Circulation*, 1999, 99, 2829-2848.
- ANONYME — ACC/AHA guidelines for the management of patient with unstable angina and non ST segment elevation myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 971- 1062
- ANONYME — Myocardial infarction redefined. A consensus document from the Joint European society of cardiology (ESC) and American college of cardiology (ACC) committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 1502-1513.
- ANONYME — Effect of Clopidogrel in addition to Aspirin in patients with Acute Coronary Syndromes without ST elevation. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators (CURE). *N. Eng. J. Med.*, 2001, 345, 494-502.
- ANONYME — Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324, 71-86.
- BASSAND J.P. — *Syndromes coronaires aigus sans surélévation du segments ST. Cardiologie et maladies vasculaires SFC*. Masson, Paris, 2007, 540-547.
- BHATT D.L., ROE M.T., PETERSON E.D. *et al.* — Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : results from the CRUSADE Quality Improvement initiative. *JAMA*, 2004, 292 (17), 2096-2104.
- BERTRAND M.E., LEGRAND V. — Randomised multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine. *Circulation*, 1998, 98, 1597-1603.
- BERTRAND M.E., RUPPRECHT H.J., URBAN P., GERSHLICK A.H. for the CLASSICS Investigators. — Double blind study of safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation*, 2000a, 102, 624-629.
- BERTRAND M.E., SIMOONS M.L., FOX K.A., WALLETIN L.C., HAMM C.W., MCFADDEN E. *et al.* — Guidelines for the management of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2000b, 21, 1406-1432.
- BERTRAND M.E., SIMOONS M.L., FOX K.A. *et al.* — Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, 1809-1840.
- BOERSMA E., PIEPER K.S., STEYERBERG E.W., WILCOX R.G., CHANG W.C., LEE K.L. *et al.* — Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9 461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*, 2000, 101, 2557-2567.
- BOERSMA E., HARRINGTON R.A., MOLITERNO D.J. *et al.* — Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes : a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 2002, 359 (9302), 189-198.
- BONNEFOY E., SANCHEZ I. — Syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST en médecine d'urgence. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation*, 36-725-F-12, 2005.
- BRAUNWALD E. — Unstable angina. A classification. *Circulation*, 1989, 80 (2), 410-414.
- BRUNELLI C., SPALLOAROSSA P., ROSSETTIN P., CAPONNETTO S. — Recognition and treatment of unstable angina. *Drugs*, 1996, 52 (2), 196-208.
- CAMPEAU L. — Grading of angina pectoris. *Circulation*, 1976, 54 (3), 522-523.
- CANNON C.P., WEINTRAUB W.S., DEMOPOULOS L.A. *et al.* — Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344 (25), 1879-1887.
- COHEN A. — *Cardiologie et pathologie cardio-vasculaire*. ESTEM, Paris, 1997, 413-477.
- COHEN M. — New therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction : recent clinical trials. *Am. Heart J.*, 1998, 135, S343-S352.
- COHEN M., DEMERS C., GURFINKEL E.P. *et al.* for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group (ESSENCE). — A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 447-452.
- COHN P.F. — Prognosis for patients with different types of silent coronary artery disease. *Circulation*, 1987, 75, Suppl. 2, 33- 35.
- COLLET J.-P., MONTALESCOT P. — Le traitement antithrombotique à la phase aiguë de l'angor instable. *Le Cardiologue*, 2001, 239, suppl. 1, 25-33.
- DE GEVIGNEY G., GAILLARD S., DELAHAYE F. — Le traitement médical de l'angine de poitrine. La réduction des facteurs de risque et l'ajustement du style de vie doivent compléter le traitement médicamenteux. *Rev. Praticien*, 1997, 11 (400), 11-14.

6. Traitement de l'angor stable et des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

- DEANFIELD J.E., DETRY J.M., LICHTLEN P.R., MAGNANI B., SELLIER P., THAULOW E. — Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease : double blind Circadian Anti-ischemia Program in europe (CAPE trial). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 1460-1467.
- DE LUCA G., SURYAPRANATA H., STONE G.W. *et al.* — Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2005, 293 (14), 1759-1765.
- EAGLE K.A., LIM M.J., DABBOUS O.H., PIEPER K.S., GOLDBERG R.J., VAN DE WERF F. *et al.* — A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome : estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*, 2004, 291, 2727-2733.
- EIKELBOOM J.W., ANAND S.S., MALMBERG K. *et al.* — Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation : a meta-analysis. *Lancet*, 2000, 355 (9219), 1936-1942.
- ESC — Guidelines on the management of stable angina pectoris, European Heart journal, European Society of cardiology 2006.
- ESPRIT Investigators. — Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000, 356 (9247), 2037-2044.
- FOX K.M., MULCAHY D., FINDLAY I., FORD I., DARGIE H.J. — The Total Ischemic Burden European trial (TIBET). effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischemic burden in 608 patients with stable angina. the TIBET study group. *Eur. Heart J.*, 1996, (17), 96-103.
- FERGUSON J., CALIFF R.M., ANTMAN E.M. *et al.* — Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy : primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292 (1), 45-54.
- FOX K.M. — Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362, 782-788.
- GIBSON R.S., BODEN W.E., THEROUX P., STRAUSS H.D., PRATT C.M., GHEORGHIADU M., CAPONE R.J., CRAWFORD M.H., SCHLANT R.C., KLEIGER R.E. *et al.* — Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 423-429.
- GINSBURG R., LAMB I.H., SCHROEDER J.S. *et al.* — Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am. Heart J.*, 1982, 103, 44-48.
- GOBEL E.J., HAUTVAST R.W., VAN GILST W.H., SPANJAARD J.N., HILLEGE H.L., DEJONGSTE M.J., MOLHOEK G.P., LIE K.I. — Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet*, 1995, 346, 1653-1657.
- GRANGER C.B., GOLDBERG R.J., DABBOUS O., PIEPER K.S., EAGLE K.A., CANNON C.P. *et al.* — Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 2345-2353.
- HASDAI D., BEHAR S., BOYKO V. *et al.* — Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes--the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur. Heart J.*, 2003, 24 (13), 1189-1194.
- HAÏAT R., LEROY G. — *Thérapeutique cardio-vasculaire. Lecture transversale des grands essais cliniques.* Frison-Roche, Paris, 1998, 93-132.
- HARRINGTON A. — Design and methodology of the PURSUIT trial : evaluating eptifibatide for acute ischemic coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina : receptor suppression using integrilin therapy. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 4A, 34B-38B.
- HEESCHEN C., VAN DEN BRAND M.J., HAMM C.W., SIMOONS M.L. — Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation*, 1999, 100, 1509-1514.
- JACOBS JR. D.R., KROENKE C., CROW R., DESHPANDE M., GU D.F., GATEWOOD L. *et al.* — PREDICT : a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina : the Minnesota heart survey. *Circulation*, 1999, 100, 599-607.
- JUUL-MOLLER S., EDVARDSSON N., JAHNMATZ B., ROSEN A., SORENSEN S., OMBLUS R. — Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*, 1992, 340 (8833), 1421-1425.
- KATORY M., DAVIES B., KELTY C. *et al.* — Nicorandil and idiopathic anal ulceration. *Dis. Colon Rectum*, 2005, 48, 1442-1446.
- KATRITSIS D.G., LOANNIDIS J.P. — Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease : a meta-analysis. *Circulation*, 2005, 111, 2906-2912.
- KLEIN W., BUCHWALD A., HILLIS S.E. *et al.* for the FRIC investigators. — Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRISC). *Circulation*, 1997, 96, 61-68.
- KNATTERUD G.L., BOURASSA M.G., PEPINE C. J., GELLER N.L., SOPKO G., CHAITMAN B.R., PRATT C., STONE Ph, DAVIES R.F., ROGERS W.J., *et al.* — Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease : 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24 (1), 11-20.
- KONG D.F., HASSELBLAD V., HARRINGTON R.A. *et al.* — Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 92 (6), 651-655.
- LAGERQVIST B., LINDAHL B. — The FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary disease. Uppsala, Sweden : Uppsala University ; 2002. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, 104, 365-372.
- OLER A., WHOOLEY M.A., OLER J., GRADY D. — Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*, 1996, 276, 811-815.
- MONASSIER J.P., MONASSIER L. — *Traitement de l'Angine de poitrine stable. Cardiologie et maladies vasculaires SFC.* Masson, Paris, 2007, 521-532.
- MORROW D.A., ANTMAN E.M., CHARLESWORTH A., CAIRNS R., MURPHY S.A., DE LEMOS J.A. *et al.* — TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction : a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation : An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*, 2000, 102, 2031-2037.

- MORROW D.A., ANTMAN E.M., SNAPINN S.M. *et al.* — An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur. Heart J.*, 2002, 23 (3), 223-229.
- PARISI A.F., KHURI S., DEUPREE R.H., SHARMA G.V., SCOTT S.M., LUCHI R.J. — Medical compared with surgical management of unstable angina. 5 years mortality and morbidity in the Veterans Administration study. *Circulation*, 1989, 80, 1176-1189.
- PARKER J.D., PARKER J.O. — Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338 (8), 520-531.
- PETERSEN J.L., MAHAFFEY K.W., HASSELBLAD V. *et al.* — Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes : a systematic overview. *JAMA*, 2004, 292 (1), 89-96.
- PEPINE C.J., COHN P., DEEDWANIA P.C. *et al.* — Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*, 1994, 90, 762-768.
- POCOCK S. J., HENDERSON R.A., RICKARDS A.F., HAMPTON J.R., KING S.B. 3rd, HAMM C.W., PUEL J., HUEB W., GOY J.J., RODRIGUEZ A. — Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet*, 1995, 346 (8984), 1184-1189.
- ROGERS W.J., BOURASSA, M.A., ANDREWS T.C. *et al.* — Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study : Outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, 594-605.
- SABATINE M.S., ANTMAN E.M. — The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41 (suppl4), 89S-95S.
- SIM I., GUPTA M., MCDONALD K., BOURASSA M.G., HLATKY M.A. — A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76 (14), 1025-1029.
- SINGH M., REEDER G.S., JACOBSEN S.J., WESTON S., KILLIAN J., ROGER V.L. — Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*, 2002, 106, 2309-2314.
- SLEIGHT P. — Professor Peter Sleight's reflections on the use of beta-blocking agents after myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1997, 134 (2), S15-S20.
- STEINHUBL S.R., BERGER P.B., MANN J.T. *et al.* — Early and sustained dual oral anti-platelet therapy following percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288 (19), 2411-2420.
- STRINGER K.A., LOPEZ L.M. — Acute myocardial infarction. In: Dipro, *Pharmacotherapy. A pathophysiological approach*. Appleton & Lange, 3^e édition, 1997, 295-322.
- SWAHN E., WALLETTIN L. — Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) during instability in coronary artery disease (FRISC). *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 5A, 25E-29E.
- TALBERT R.L. — Ischemic Heart disease. In: Dipro, *Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach*, Appleton & Lange, 3^e édition, 1997, 257-294.
- THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY MANAGEMENT OF STABLE ANGINA PECTORIS. — Recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 394-413.
- THE GLOBAL USE OF STRATEGIES TO OPEN OCCLUDED CORONARY ARTERIES (GUSTO) LIB INVESTIGATORS. — A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 775-782.
- THE TIMI-III-B INVESTIGATORS. — Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI-III-B trial. *Circulation*, 1994, 89, 1545-1556.
- TOPOL E.J., MOLITERNO D.J., HERRMANN H.C. *et al.* — Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344 (25), 1888-1894.
- VON ARNIM T. — Medical treatment to reduce total ischemic burden : total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicentral trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 25, 231-238.
- WALLETTIN L., HUSTED S., KONTNY F., SWAHN E. — Long term Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) and/or early revascularization during instability in coronary artery disease (The FRISC II study). *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80 (5A), 61E-63E.
- VAN DE WERF F., ARDISSINO D., BETRIU A. *et al.* — Management of acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 28-66.
- WATERS D.D., MILLER D.D., SZLACHCIC J. *et al.* — Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation*, 1983, 68, 258-265.
- WEINTRAUB W.S. — Prediction scores after myocardial infarction : value, limitations, and future directions. *Circulation*, 2002, 106, 2292-2293.
- WINSLOW E., BOHANNON N., BRUNTON S.A., MAYHEW H.E. — Lifestyle modification : weight control, exercise, and smoking cessation. *Am. J. Med.*, 1996, 101 (4A), 25S-33S.
- YUSUF S., WITTES J., FRIEDMAN L. — Overview of results of randomized clinical trial in heart disease. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirine, and risk factor modification. *J. Am. Med. Ass.*, 1988, 15 (260), 2259-2263.
- YUSUF S., ZHAO F., MEHTA S.R. *et al.* — Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (7), 494-502.
- YUSUF S., MEHTA S.R., CHROLAVICIUS S. *et al.* — Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (14), 1464-1476.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	102
Physiopathologie	102
Physiologie	102
Physiopathologie	103
Classification	103
Diagnostic	104
Médicaments utilisables pour le traitement de l'insuffisance cardiaque	104
Diurétiques	104
Hétérosides cardiotoniques	105
Vasodilatateurs	105
β -bloquants	106
Stratégies non médicamenteuses	107
Critères de choix thérapeutique (insuffisance cardiaque chronique)	107
Stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque chronique par altération de la fonction systolique du ventricule gauche	107
Insuffisance cardiaque gauche de stade I	107
Insuffisance cardiaque gauche de stade II	108
Insuffisance cardiaque gauche de stade III	108
Insuffisance cardiaque gauche de stade IV	108
Stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée ...	108
Traitement symptomatique	109
Traitement des pathologies associées	109
Traitement de la cause	109
Stratégie thérapeutique des complications de l'insuffisance cardiaque par troubles du rythme	109
Stratégie thérapeutique chez la personne âgée	109
Traitements non médicamenteux	110
Transplantation cardiaque	110
Autres	110
Critères de choix thérapeutique (insuffisance cardiaque aiguë)	110
Œdème aigu du poumon	110
Principes thérapeutiques en fonction de l'hémodynamique	110
Principes thérapeutiques selon quelques causes fréquentes	110
Principes thérapeutiques selon le lieu de traitement	110
Choc cardiogénique	111
Optimisation thérapeutique	111
Optimisation posologique	111
Posologie et plan de prise	111
Suivi thérapeutique et adaptation posologique	113
Prévention de l'iatropathologie	114
Prévention des risques majeurs	114
Prévention des effets indésirables	115
Conseils au patient	119
Diététique	119
Activité	119
Thérapeutique médicamenteuse	119
Évolution de la pathologie	119
CE QU'IL FAUT RETENIR	120
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	121
Références bibliographiques	123

7

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Chapitre révisé pour cette édition par :

Benoît Allenet

*Maître de conférences en pharmacie clinique,
UFR de Pharmacie de Grenoble,
pharmacien praticien hospitalier,
CHU de Grenoble*

Étienne Brudieu

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Grenoble*

Jean-Philippe Baguet

*Professeur des universités,
faculté de médecine,
praticien hospitalier cardiologue,
CHU de Grenoble*

Chapitre initialement rédigé par :

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris,
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie Paris-XI,
Châtenay-Malabry, France*

Claude Cassat

*Praticien hospitalier, cardiologue,
CHU Dupuytren, Limoges, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Afin de comprendre les mécanismes de l'insuffisance cardiaque et sa classification, il est nécessaire de faire quelques rappels concernant la circulation sanguine et le cycle cardiaque permettant cette circulation.

Physiologie

Le système cardio-vasculaire comprend le cœur, qui génère et assure le débit sanguin, et les vaisseaux sanguins qui permettent l'écoulement du sang, du cœur vers les organes (réseau artériel) ou des organes vers le cœur (réseau veineux). Le cœur est en fait composé de deux pompes musculaires, accolées au sein d'un même organe ; ces pompes musculaires fonctionnent en série pour assurer la circulation sanguine, soit vers les poumons (cœur droit, petite circulation), soit vers les organes (cœur gauche, grande circulation).

► Circulation sanguine

Grande circulation. — Le cœur gauche, alimenté du sang réoxygéné par son passage dans les poumons, assure le débit sanguin de la grande circulation.

Le versant artériel, aorte à la sortie du cœur, puis artères périphériques, assure l'alimentation en sang oxygéné de tous les organes et muscles de l'organisme : il s'agit, par conséquent, d'un système à fortes résistances et à haute pression. Pour générer une telle pression, le ventricule gauche a une géométrie adaptée ainsi qu'une importante masse musculaire qui en fait le ventricule prépondérant. Dans les organes, le sang artériel s'appauvrit en oxygène et devient sang « veineux », désoxygéné.

Le versant veineux assure le retour du sang des organes vers le cœur droit, par l'intermédiaire des veines périphériques qui se jettent dans le réseau des veines caves. La veine cave inférieure draine le sang veineux des membres inférieurs et de la partie inférieure du tronc ; le sang de l'intestin et des autres organes abdominaux passe d'abord par la veine porte avant de rejoindre la veine cave inférieure. La veine cave supérieure draine le sang veineux de la tête, des membres supérieurs et de la moitié supérieure du tronc.

Petite circulation. — Le cœur droit, alimenté par le retour veineux issu des organes, assure le débit sanguin de la petite circulation. La petite circulation correspond, en fait, à la traversée par le sang d'un seul organe double, les poumons. Durant la traversée de cet organe, le sang s'enrichit en oxygène et rejette le gaz carbonique, produit du catabolisme cellulaire. Le trajet intrapulmonaire est court, à faible résistance, la petite circulation correspond donc à un système à basse pression ; de ce fait, le ventricule droit n'a pas à générer de fortes pressions et n'a pas de masse musculaire importante.

Du ventricule droit, le sang est éjecté dans les artères pulmonaires (sang désoxygéné) vers les poumons. Réoxygéné, le sang revient au cœur gauche par les veines pulmonaires.

► Fonctionnement du système circulatoire

• Pompe myocardique

Le cœur comprend quatre cavités et se subdivise en deux parties, cœur droit et cœur gauche. Chaque partie est composée de deux cavités, séparées par un mécanisme antireflux, la valve auriculo-ventriculaire : mitrale à gauche, tricuspide à droite.

Le rôle de l'oreillette est de préparer le remplissage du ventricule, voire de l'aider, par la contraction auriculaire. Le rôle du ventricule est d'expulser le sang lors de sa contraction, dans le réseau artériel correspondant, à travers des valves artérielles, antireflux : valve aortique à gauche, valve pulmonaire à droite.

Le fonctionnement cardiaque peut s'étudier selon deux fonctions fondamentales : la fonction inotrope (systole) et la fonction lusitrope (diastole).

Fonction inotrope. — La contraction du muscle cardiaque entraîne une élévation brusque de la pression intra-ventriculaire, les valves auriculo-ventriculaires et artérielles étant fermées. Quand la pression dans le ventricule devient supérieure à celle de l'artère, la valve artérielle s'ouvre et environ 70 mL de sang sont éjectés dans l'artère (volume d'éjection systolique). En fin de systole, la valve artérielle se referme.

Fonction lusitrope. — Quand la pression ventriculaire devient inférieure à celle de l'oreillette, la valve atrioventriculaire s'ouvre et le sang passe de l'oreillette vers le ventricule. Les forces permettant ce transfert sont liées aux mouvements élastiques de la paroi ventriculaire et à la contraction de l'oreillette.

Un bon remplissage est la condition d'une bonne expulsion. Il existe deux types de remplissage :

- un remplissage par relaxation des fibres musculaires du ventricule gauche (proto-, mésodiastole) ;
- un remplissage par contraction auriculaire (télédiastole).

Ce dernier remplissage ne représente physiologiquement que 10 à 20 % du remplissage à l'état normal mais peut devenir prépondérant en cas d'insuffisance cardiaque. Dans ces cas, la perte de la fonction auriculaire, lors du passage en fibrillation auriculaire par exemple, est un événement péjoratif dans l'évolution de la maladie.

• Conditions de charge

Les conditions de charge sont d'une importance fondamentale. Elles conditionnent l'alimentation de la pompe cardiaque, ainsi que l'éjection du sang et sont autant de sources de pathologies mais aussi de points d'impacts thérapeutiques.

– Précharge

La précharge du cœur assure l'alimentation du sang au cœur. Elle correspond au système veineux capacitif. Une **augmentation** de la précharge survient en cas de remplissage vasculaire, d'augmentation de volémie et de

réten-tion sodée. Le travail du myocarde est alors augmenté. Une **réduction** de la précharge est obtenue avec les dérivés nitrés et les diurétiques. Ils entraînent alors une réduction du travail cardiaque. Le contrôle de la volémie permet ainsi un contrôle du travail myocardique.

– **Postcharge**

La postcharge du cœur conditionne l'éjection du sang en systole. Elle correspond au système artériel résistif. Une **augmentation** de la postcharge survient en cas d'hypertension artérielle et/ou peut être provoquée par les vasoconstricteurs. Le travail cardiaque est alors augmenté. Une **réduction** de la postcharge est obtenue par les vasodilatateurs. Le travail cardiaque est alors réduit. Les vasoconstricteurs et les vasodilatateurs permettent également un contrôle du travail cardiaque.

– **Interdépendance ventriculaire**

L'atteinte d'une partie du cœur retentit à plus ou moins long terme sur l'autre partie, soit par ses conséquences hémodynamiques, soit pour des raisons anatomiques (septum interventriculaire : paroi commune aux deux ventricules). Ainsi, une insuffisance ventriculaire gauche constitue un syndrome congestif pulmonaire qui, lui-même, entraîne une insuffisance ventriculaire droite conduisant finalement à une insuffisance cardiaque globale.

Physiopathologie

L'insuffisance cardiaque (IC) est l'incapacité du cœur à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des organes. Il s'ensuit une augmentation des pressions en amont du cœur (insuffisance cardiaque congestive) et/ou une réduction des débits sanguins dans la circulation périphérique (insuffisance circulatoire systémique). Devant ces manifestations, de nombreux mécanismes de compensation sont mis en jeu pour continuer à assurer l'apport sanguin aux organes, par adaptation de la fréquence cardiaque (système neurovégétatif), de la volémie ou de la vasomotricité (système rénine-angiotensine-aldostérone), phénomènes compensateurs qui, à terme, peuvent être, soit dépassés, soit délétères.

Deux tableaux cliniques sont possibles :

- l'insuffisance cardiaque aiguë, liée à un accident brutal, ou à l'aggravation rapide d'une insuffisance cardiaque ancienne : dans ces cas, les phénomènes adaptatifs n'ont pas le temps de se mettre en place, ou sont très rapidement dépassés. Le traitement est urgent, souvent intraveineux, la prise en charge spécifique de la cause ou du facteur déclenchant est primordiale ;
- l'insuffisance cardiaque chronique, où la mise en jeu de ces phénomènes compensateurs permet d'obtenir un état d'équilibre plus ou moins fragile. Son traitement se conçoit alors à long terme.

Dans cette forme chronique, l'insuffisance cardiaque, longtemps considérée comme une atteinte essentiellement de l'organe-cœur, doit maintenant être comprise comme une maladie générale, neuro-endocrinienne dont les manifestations cliniques et hémodynamiques sont la conséquence d'un dépassement des mécanismes mis en jeu pour préser-

ver un débit cardiaque suffisant afin de préserver les territoires nobles cérébraux et coronaires, c'est-à-dire :

- une stimulation du système sympatho-adrénargique (d'où le traitement par les β -bloquants) ;
- une vasoconstriction artériolaire par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (d'où le traitement par les IEC, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine) ;
- une augmentation de la volémie et des liquides interstitiels par rétention d'eau et sodée (d'où le traitement par les diurétiques).

► Étiologie

L'insuffisance cardiaque peut être due à :

- une atteinte cardiaque directe provoquant :
 - une insuffisance cardiaque congestive : myocardiopathie (ischémique le plus fréquemment, parfois idiopathique) ;
 - une insuffisance cardiaque restrictive : cardiomyopathie hypertrophique ou par infiltration (amylose, hémochromatose, etc.) ;
- une atteinte cardiaque secondaire à :
 - une hypertension artérielle (augmentation de la postcharge) ;
 - une hypertension artérielle pulmonaire ou une pathologie pulmonaire, responsable d'une insuffisance cardiaque droite ;
 - une pathologie du péricarde, responsable d'une insuffisance cardiaque droite.

► Épidémiologie

L'IC représente l'aboutissement de la plupart des affections cardiaques. Les progrès dans la thérapeutique et le vieillissement de la population font de l'IC l'une des pathologies les plus fréquentes dans les pays industrialisés et en constante progression. La prévalence est très variable d'une étude à l'autre et se situe dans les études européennes, entre 4 et 30 pour 1 000 habitants dans la population générale. Elle augmente de façon considérable avec l'âge. L'incidence est de l'ordre de 1 à 5 pour 1 000 habitants et peut atteindre 40 pour 1 000 au-delà de 75 ans (Delahaye, 2001).

Le risque de développer une IC au cours du reste de sa vie est d'environ 20 %, ceci quel que soit l'âge considéré (Lloyd-Jones, 2002).

Classification

Il existe plusieurs classifications possibles de l'insuffisance cardiaque.

► Insuffisances cardiaques gauche et droite

Insuffisance cardiaque gauche. — Elle est due, le plus souvent, à une insuffisance ventriculaire gauche. Elle se définit par une incapacité du ventricule gauche à assurer un débit systémique suffisant pour couvrir les besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme.

Insuffisance cardiaque droite. — Elle se définit par une incapacité du ventricule droit à éjecter le sang veineux de la circulation systémique dans la circulation pulmonaire. Elle est :

- soit, directement liée à une cardiomyopathie droite ;
- soit, plus fréquemment, secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire (maladie pulmonaire ou insuffisance cardiaque gauche).

Le ventricule est la partie du cœur la plus sollicitée et présentant le plus de pathologies. De ce fait, l'insuffisance cardiaque débute, le plus souvent, au niveau ventriculaire. L'insuffisance cardiaque globale congestive est l'association d'une insuffisance ventriculaire gauche et droite.

► **Insuffisances cardiaques systolique et diastolique**

Insuffisance cardiaque systolique. — La plupart des patients souffrant d'insuffisance cardiaque présentent une altération de la fonction systolique. L'insuffisance cardiaque systolique peut être aiguë, soit avec une pression artérielle conservée (œdème aigu du poumon), soit avec une pression artérielle effondrée (choc cardiogénique) ou elle peut être chronique.

Insuffisance cardiaque diastolique, à fonction systolique préservée. — Certains patients insuffisants cardiaques peuvent avoir une fraction d'éjection systolique normale ou peu abaissée. Ces patients ont alors un dysfonctionnement diastolique dont l'origine est fréquemment une hypertrophie ventriculaire gauche (suite à une hypertension artérielle, une ischémie myocardique, un rétrécissement aortique, etc.), une ischémie myocardique ou une maladie infiltrante. L'insuffisance cardiaque diastolique peut être, soit aiguë, soit chronique.

Le présent chapitre traite les insuffisances cardiaques chroniques, soit le plus souvent par dysfonctionnement systolique, soit plus rarement par dysfonctionnement diastolique à fonction systolique conservée. Est également traitée l'insuffisance cardiaque aiguë avec pression artérielle conservée (œdème aigu du poumon). Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë avec pression artérielle effondrée (choc cardiogénique), le lecteur est invité à se reporter au chapitre 10 (Traitement des états de chocs).

Diagnostic

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë se porte devant un tableau :

- d'IVG aiguë : œdème aigu du poumon, réalisant un tableau de détresse respiratoire aiguë caractérisée à l'auscultation par des râles crépitants avec classiquement expectoration mousseuse, qui peuvent conduire à un état asphyxique avec orthopnée très évocatrice. Au maximum, il existe un débit périphérique, et au stade ultime le tableau de choc cardiogénique ;
- d'IVD aiguë : œdèmes diffus, hépatomégalie douloureuse, épanchements pleuraux.

Les deux sont le plus souvent associés.

Le diagnostic de l'œdème aigu du poumon repose sur l'examen clinique (tachycardie, galop, râles crépitants, parfois expectoration saumonée, dyspnée, orthopnée, grê-

sillement laryngé) et la radiographie thoracique (opacités, épanchement pleural). Le résultat de la radiographie thoracique n'est pas attendu pour débiter le traitement.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique se porte devant des signes :

- d'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) : dyspnée, bas débit systémique, hypotension ;
- d'insuffisance cardiaque droite : œdèmes des membres inférieurs, décompensation œdémato-ascitique.

Les deux types sont souvent associés.

La gravité de cette insuffisance cardiaque chronique est estimée :

- en pratique quotidienne par la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) (tableau 7.1) ;
- par la consommation en oxygène VO_2 max à l'effort, l'examen paraclinique utilisé pour calculer les échantillons gazeux à l'effort et les capacités du myocarde ;
- par le taux de BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) ou de NT (*N-terminal*) proBNP, peptide natriurétique sécrété par les ventricules en cas de surcharge en pression et/ou en volume.

Dans tous les cas, les examens paracliniques permettront de préciser cause et gravité : ECG, radio pulmonaire, échographie cardiaque.

Tableau 7.1. **Sévérité de l'insuffisance cardiaque chronique selon la classification de la NYHA.**

Classes	Symptômes
I	Asymptomatique ou dyspnée pour des efforts très importants inhabituels Le patient n'a aucune gêne dans la vie courante
II	Dyspnée pour des efforts importants habituels tels que la marche rapide ou en côte et la montée des escaliers (plus de 2 étages)
III	Dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que la marche normale sur un terrain plat ou la montée des escaliers (2 étages ou moins)
IV	Dyspnée permanente de repos

Le pronostic est réservé. Selon une analyse récente concernant l'évolution de la morbidité dans le temps, sur les cas incidents de la cohorte de Framingham, la mortalité reste encore, dans les années 1990, d'environ 50 % à 5 ans (Levy, 2002).

MÉDICAMENTS UTILISABLES POUR LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Diurétiques

L'efficacité des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est liée à la réduction de la rétention d'eau et de sel diminuant ainsi les symptômes de conges-

tion et les œdèmes périphériques. Il existe 5 classes de diurétiques (tableau 5.2., Traitement de l'hypertension artérielle) : les diurétiques osmotiques (mannitol) et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, diclofénamide) n'ont pas d'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les 3 autres classes sont utilisables dans l'insuffisance cardiaque avec surtout les diurétiques de l'anse et les thiazidiques et, accessoirement, les épargneurs potassiques. Tous les diurétiques sont efficaces dans le traitement de l'insuffisance cardiaque mais leur puissance d'action peut différer. Les diurétiques de l'anse sont préférentiellement utilisés car ils sont plus puissants et demeurent efficaces même en cas de filtration glomérulaire réduite. Les diurétiques thiazidiques peuvent également être utilisés mais doivent être réservés aux insuffisances cardiaques modérées. Les diurétiques épargneurs potassiques antialdostérone sont moins souvent indiqués dans l'insuffisance cardiaque. L'étude RALES (Zannad, 2000) a montré l'intérêt d'associer la spironolactone aux autres traitements classiques (IEC à dose optimale et diurétiques à dose minimale) dans l'insuffisance cardiaque chronique sévère (stades III et IV de la NYHA), à fonction rénale peu ou pas altérée. L'éplérénone, antagoniste sélectif de l'aldostérone, est indiquée en complément des traitements standards chez les patients stables avec FEVG $\leq 40\%$, en post-infarctus compliqué d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique. Dans ce cadre, l'adjonction d'éplérénone aux traitements conventionnels permet de réduire la morbidité de manière significative (étude EPHEsus [Pitt, 2003]).

Hétérosides cardiotoniques (tableau 7.2)

Les hétérosides ou glycosides cardiotoniques sont composés d'une génine ou aglycone liée à un ou plusieurs sucres. Les différents hétérosides cardiotoniques ne diffèrent que par leur pharmacocinétique. Leur activité est similaire et comprend :

- une **action inotrope positive** qui permet l'adaptation de la contraction du myocarde à l'effort. Cette action est utilisée depuis de nombreuses années mais n'a été expliquée que récemment. La contractilité serait renforcée par une augmentation du calcium intracellulaire par inhibition de la pompe Na^+/K^+ -ATPase membranaire ;
- une **action chronotrope négative** : ils réduisent le rythme cardiaque par un mécanisme nerveux et hémodynamique ;
- une **action dromotrope négative** : ils entraînent un ralentissement de la conduction ;
- une **action bathmotrope positive** : ils augmentent l'automatisme dans les oreillettes, les ventricules et le tissu de Purkinje. De ce fait, ils peuvent entraîner une fibrillation irréversible.

Les hétérosides cardiotoniques ont longtemps été utilisés sans que leur efficacité n'ait été réellement prouvée. Des études ont récemment montré que la digoxine améliorait les symptômes et la fraction d'éjection ventriculaire gauche, améliorant ainsi la tolérance à l'effort. De plus, les études RADIANCE (Packer, 1993) et PROVED (Uretsky,

1993) ont montré que l'arrêt d'un traitement par la digoxine réduisait la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la tolérance à l'effort chez des sujets insuffisants cardiaques traités par les diurétiques, avec ou sans inhibiteur de l'enzyme de conversion.

L'étude DIG (*The Digitalis Investigation Group*, 1997) a récemment montré que la digoxine, administrée à des sujets insuffisants cardiaques en rythme sinusal, réduisait le nombre de décès par insuffisance cardiaque et le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (diminution de 25 % du risque relatif des 2 indicateurs combinés). En revanche, la mortalité globale n'était pas modifiée et le taux de décès pour une autre cause cardiaque que l'insuffisance cardiaque était accru (augmentation de 14 % du risque relatif de décès par troubles du rythme ou maladie coronaire).

Tableau 7.2. Hétérosides cardiotoniques indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

DCI	Noms de spécialité	Présentations
digoxine	<i>Digoxine Nativelle</i>	Comprimé à 0,25 mg Sol buv à 0,5 mg/0,1 mL Sol inj. à 0,5 mg/2 mL
	<i>Hemigoxine Nativelle</i>	Comprimés à 0,125 mg

NB : la deslanoside n'est pas indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Vasodilatateurs

L'effet vasodilatateur permet de réduire la postcharge et d'augmenter ainsi le volume d'éjection systolique. Plusieurs médicaments présentent cet effet vasodilatateur et peuvent être prescrits dans l'insuffisance cardiaque : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les dérivés nitrés, les inhibiteurs calciques et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

L'enzyme de conversion est l'enzyme responsable de la synthèse d'angiotensine II, hormone à propriétés vasoconstrictrices puissantes, ainsi que de la dégradation de la bradykinine, à propriétés vasodilatatrices. Le blocage de cet enzyme entraîne un double effet vasodilatateur (réduction du taux d'angiotensine II et augmentation du taux de bradykinine).

Les IEC agissent en déchargeant le cœur par la diminution de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II, la diminution de la rétention sodique par l'aldostérone et par inhibition des phénomènes de remodelage liés aux effets directs de l'angiotensine II et de l'aldostérone sur le myocarde (Schnetzler, 2001).

Les IEC ont un effet bénéfique net sur la mortalité globale, cardio-vasculaire, par insuffisance cardiaque et par mort subite, quel que soit le stade d'insuffisance cardiaque dans la classification de la NYHA (études SOLVD [1991 ; 1992], V-Heft II [Cohen, 1986], CONSENSUS [1987]). Ils réduisent également la mortalité et le passage à l'insuffi-

sance cardiaque clinique s'ils sont rapidement administrés chez les sujets en postinfarctus présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique ou une insuffisance cardiaque transitoire (SAVE [Pfeffer, 1992]).

À l'heure actuelle, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, 9 IEC disposent d'une indication dans la prise en charge de l'IC : captopril, cilazapril, énalapril, fosinopril, lisinopril, périndopril, quinapril, ramipril et trandolapril.

► Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les ARA II produisent une réduction des symptômes d'insuffisance cardiaque et une augmentation de la tolérance à l'effort. Selon l'étude ELITE II visant des patients IC symptomatiques de classe II-III, le losartan ne modifie pas le risque relatif de décès toutes causes par rapport au captopril ; le nombre de patients ayant interrompu l'étude en raison d'un effet indésirable est cependant significativement moindre dans le groupe losartan (Pitt, 2000). Selon la méta-analyse de Lee *et al.* (Lee, 2004), les essais réalisés dans l'IC mettent en évidence une réduction significative de la mortalité totale (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,69-1,00) et du risque d'hospitalisation pour IC (RR : 0,64 ; IC 95 % : 0,53-0,78) des patients sous ARA II. Dans les mêmes essais, les ARA II ne sont ni supérieurs ni inférieurs aux IEC pour diminuer la mortalité toutes causes ou le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'IC. De fait, les ARA II constituent une alternative en cas d'intolérance aux IEC (valsartan/étude VALIANT [Pfeffer, 2003] et candésartan/étude CHARM-alternative [Granger, 2003]) ou un complément aux IEC (candésartan/étude CHARM-added [McMurray, 2003]), en opérant cependant une surveillance stricte clinique, rénale et de la kaliémie et en veillant à l'hydratation du patient.

► Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés se transforment en oxyde nitrique NO et entraînent une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires, préférentiellement au niveau de la circulation veineuse. Ils peuvent, de ce fait, avoir un effet bénéfique sur la vasoconstriction veineuse liée à l'activation des systèmes neurohormonaux observée lors de l'insuffisance cardiaque. À fortes doses apparaît une vasodilatation artérielle et artériolaire entraînant une baisse des résistances artérielles systémiques et donc de la postcharge.

Aucune étude à ce jour n'a montré l'efficacité des dérivés nitrés seuls dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Les deux études V-Heft 1 et V-Heft 2 ont montré que l'association dérivés nitrés-hydralazine réduisait la mortalité à 1 an.

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, les dérivés nitrés trouvent leur place en cas de contre-indications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En revanche, en cas d'utilisation des IEC, l'intérêt de l'association avec les dérivés nitrés reste toujours discuté.

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire et pression artérielle conservée, l'administration des dérivés nitrés ne se discute pas. Ils sont alors utilisés par

voie sublinguale, puis par voie IV en débutant à posologies standards et en augmentant les doses en fonction de l'amélioration hémodynamique ainsi que de la tolérance.

► Vasodilatateurs musculotropes : dihydralazine, hydralazine

Il s'agit d'un vasodilatateur agissant préférentiellement sur le système artériel alors que les dérivés nitrés agissent plutôt sur le système veineux. Utilisée seule dans le traitement de l'IC, l'hydralazine est assez mal tolérée. En revanche, une étude a montré que l'association hydralazine-dinitrate d'isosorbide permettait une amélioration de la tolérance et une réduction de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique de stade II et III (Cohn, 1991). L'hydralazine n'est plus disponible en France et la dihydralazine n'est plus utilisée en France dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

► Inhibiteurs calciques

Sur le plan physiopathologique, les inhibiteurs calciques pourraient présenter un double intérêt :

- un effet vasodilatateur réduisant les conditions de charge du myocarde ;
- un effet anticalcique cardiaque direct réduisant la surcharge calcique intracellulaire et pouvant jouer un rôle délétère à long terme sur les fibres musculaires myocardiques.

La place des inhibiteurs calciques est assez limitée dans le traitement de l'IC chronique. Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (vérapamil, diltiazem) et la nifédipine n'ont pas leur place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque par dysfonctionnement systolique du fait de leur effet inotrope négatif néfaste. En revanche, le vérapamil ou le diltiazem sont utilisables dans le traitement de l'insuffisance cardiaque par dysfonctionnement diastolique. De même, les dihydropyridiniques plus récents (notamment l'amlodipine et la félodipine), du fait d'une faible activité inotrope négative, peuvent avoir une place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque par dysfonctionnement systolique de stade II et III. Toutefois, elles ne semblent pas améliorer le pronostic (amlodipine/PRAISE I [Packer, 1996] et II [non publié] ; félodipine/VHeFT III [Cohn, 1997]).

► β-bloquants

► Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (tableau 7.3)

Les β-bloquants ont, jusqu'à ces dernières années, été contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque non contrôlée. Cette recommandation reposait sur le principe simple que tout agent inotrope négatif était susceptible de diminuer la force contractile du myocarde et, de ce fait, était délétère pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Les connaissances ont augmenté dans la compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et il a été montré que l'activation neurohormonale observée à long terme était délétère pour l'insuffisance cardiaque et le remodelage ventriculaire. Une importante recherche

clinique a été développée sur cette nouvelle voie thérapeutique. Le **carvédilol** réduit de 65 % le risque de décès et de 27 % le risque d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire chez les patients dont l'IC est déjà traitée de façon optimale avec un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un digitalique et éventuellement un vasodilatateur d'action directe (*US Carvedilol Heart Failure Study* [Packer, 1996]). Les sous-analyses de cet essai, au nombre de 4, mettent en évidence que le carvédilol peut être administré avec une bonne sécurité dans l'IC sévère (Programme SEVERE [Cohen, 1997]), une diminution dose-dépendante de la mortalité de l'IC chronique (Programme MOCHA [Bristow, 1999]), une action favorable chez les patients en IC modérée à sévère qui restent symptomatiques malgré un traitement optimal (programme PRECISE), un ralentissement de la progression de la maladie chez les patients en IC légère sous traitement optimal (programme MILD [Colucci, 1996]). Les études CAPRICORN (Dargie, 2001) et COPENHICUS (Packer, 2002) mettent en évidence l'intérêt du carvédilol dans le postinfarctus avec dysfonction du VG, avec ou sans manifestations cliniques d'IC et dans l'IC sévère.

Tableau 7.3. **β-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.**

DCI	Nom de spécialité	Présentation
carvédilol	<i>Kredex</i>	Comprimés sécables à 6,25-12,5-25 mg
bisoprolol	<i>Cardiacor, Cardensiel</i>	Comprimés à 1,25-2,5-3,75-5-7,5-10 mg
métoprolol	<i>Selozok LP</i>	Comprimés à 23,75-95-190 mg
nébivolol	<i>Temerit</i>	Comprimés quadrisécables à 5 mg

L'étude CIBIS II (1999) a également montré que le **bisoprolol**, administré chez les insuffisants cardiaques de stade III et IV en association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et à un diurétique, réduisait la mortalité de 32 %, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 30 % et le nombre d'hospitalisations, toutes causes confondues, de 15 %. Une analyse par sous-groupe de ces données met en évidence qu'une plus forte posologie (10 mg/j vs 5 ou 7,5 mg/j) est associée à un meilleur pronostic (Simon, 2003).

L'étude MERIT-HF a mis en évidence l'efficacité du **métoprolol** sur la mortalité, en association avec le traitement conventionnel (IEC – diurétiques ± digitalique) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de niveaux II à IV (MERIT-HF, 1999 ; Hjalmarson, 2000). Récemment, l'essai SENIORS met en évidence l'impact du nébivolol chez la personne âgée insuffisante cardiaque (≥ 70 ans) en termes de réduction des décès pour cause cardiovasculaire (Flather, 2005).

Le caractère cardiosélectif ne joue pas, le carvédilol étant non cardiosélectif, bisoprolol, métoprolol et nébivolol étant cardiosélectifs.

En définitive, le bénéfice des β-bloquants apparaît du même ordre, quelle que soit la gravité de l'IC, incitant à une prescription large, quelle que soit la classe de la NYHA (de la II à la IV) (Bonzamondo, 2003).

► Dans la prévention des troubles du rythme dans l'insuffisance cardiaque

Les β-bloquants peuvent avoir une action bénéfique dans la prévention des troubles du rythme car ils diminuent la réponse énergétique myocardique en réduisant la fréquence cardiaque. Ils améliorent le remplissage et la perfusion sous-endocardique et peuvent ainsi protéger le myocarde contre la toxicité directe des catécholamines.

STRATÉGIES NON MÉDICAMENTEUSES

Une récente méta-analyse confirme l'effet favorable des programmes d'exercice physique sur les symptômes des insuffisants cardiaques. La survie ainsi que le recours aux soins sont améliorés de manière significative à 2 ans (Pietpoli, 2004). Une seconde méta-analyse (Phillips, 2004) analyse l'impact des programmes de prise en charge de l'IC à la sortie de l'hôpital. Une approche en réseau, multidisciplinaire et éducative impacte sur le recours aux soins et la qualité de vie des patients.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE (INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE)

Les recommandations pour la prise en charge de l'IC chronique ont été mises à jour en 2005 par la Société européenne de cardiologie (Guidelines, 2005). La stratégie thérapeutique va différer selon que l'insuffisance cardiaque chronique est par dysfonctionnement systolique ou diastolique.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE PAR ALTÉRATION DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE

Insuffisance cardiaque gauche de stade I

[**Stade I de la NYHA** : dyspnée pour des efforts importants inhabituels, pas de gêne dans la vie courante.]

Les **IEC** restent, à ce jour, le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque gauche de stade I. L'étude SOLVD a montré que l'énalapril, prescrit chez les sujets insuffisants cardiaques présentant une fraction d'éjection systolique inférieure à 35 %, permettait de ralentir la pro-

gression de la maladie et réduisait le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque symptomatique (SOLVD Investigators, 1992). Ces données ont été confirmées avec le captopril dans l'étude SAVE chez des sujets en postinfarctus et présentant une fraction d'éjection systolique inférieure à 40 % (Pfeffer, 1992).

Les β -bloquants n'ont pas leur place dans les insuffisances cardiaques de stade I sauf après survenue d'un infarctus du myocarde où leur efficacité a été démontrée.

La limite de fraction d'éjection systolique nécessitant un traitement reste assez mal optimisée. Les IEC sont, en général, prescrits à partir de valeurs inférieures à 40 ou 35 %. Il est probable que la prescription d'IEC soit bénéfique chez des patients présentant des fractions d'éjection systolique plus élevée, mais les études restent à produire. Les digitaliques trouvent leur place en cas de fibrillation auriculaire.

L'éplérénone est indiquée en cas d'infarctus du myocarde récent.

Insuffisance cardiaque gauche de stade II

[Stade II de la NYHA : dyspnée pour des efforts importants habituels tels que la marche, rapide ou en côte, et la montée des escaliers (plus de 2 étages).]

Les **IEC** font systématiquement partie de la stratégie thérapeutique.

Les ARA II n'apportent pas d'efficacité supérieure aux IEC en termes de bénéfice clinique dans la prise en charge de l'IC ; ils peuvent être utilisés en cas d'intolérance aux IEC. Ils permettent (candésartan) de diminuer le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'IC en association à un IEC.

Les **diurétiques** sont fréquemment associés, en particulier :

- si le patient a des signes de rétention hydrosodée ;
- si le régime désodé est mal suivi.

Ils peuvent être supprimés en absence de rétention sodée.

Les **digitaliques** ne sont pas justifiés sauf en cas de troubles du rythme supraventriculaire. Dans les dysfonctionnements systoliques d'origine ischémique, l'augmentation de la mortalité d'origine rythmique ou coronaire aiguë et le nombre élevé d'hospitalisations par infarctus du myocarde doivent faire considérer les digitaliques comme un médicament de deuxième intention chez les patients demeurant symptomatiques sous l'association d'un IEC et d'un diurétique. Toutefois, si ceux-ci ont été introduits et qu'ils améliorent les symptômes, il est possible de les conserver.

Les **β -bloquants** (carvédilol, métoprolol, bisoprolol, nébivolol) ont leur place dans le stade II, en particulier en cas de dysfonctionnement systolique faisant suite à un infarctus du myocarde.

Les **dérivés nitrés** peuvent être prescrits :

- au long cours en dehors des poussées d'insuffisance ventriculaire gauche aiguë ;
- en cas d'angor associé ;
- en cas de résistance au traitement IEC-diurétique $\pm$ digitalique ;
- en association avec l'hydralazine en cas de contre-indication aux IEC ou aux ARA II.

Les antialdostérones seront utilisés en cas d'infarctus du myocarde récent (éplérénone).

Insuffisance cardiaque gauche de stade III

[Stade III de la NYHA : dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que la marche normale sur un terrain plat ou la montée des escaliers (2 étages ou moins).]

Il faut dans un premier temps éliminer les facteurs susceptibles d'aggraver une insuffisance cardiaque (non-observance au traitement, écarts de régime, surinfection bronchique, ischémie myocardique, troubles du rythme, dysthyroïdie, etc.) qu'il faut chercher à résoudre avant d'envisager une augmentation de posologie des médicaments en cours de prescription.

Une fois les facteurs d'aggravation écartés, une adaptation du traitement doit être entreprise. Les médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque au stade III ne diffèrent pas de ceux proposés dans le stade II. La stratégie consiste à augmenter la posologie des médicaments si ceux-ci ne sont pas déjà prescrits à leur posologie maximale. Partant de l'association de base IEC- diurétique, il est possible, si cela n'a pas encore été fait, d'y associer des β -bloquants et/ou des digitaliques, des antialdostérones (spironolactone, ou, si infarctus du myocarde récent, éplérénone).

En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante et en fonction de critères bien établis, une transplantation cardiaque peut être envisagée.

Insuffisance cardiaque gauche de stade IV

[Stade IV de la NYHA : dyspnée permanente de repos.]

Ce stade est caractérisé par des symptômes très sévères et des signes de rétention hydrosodée.

L'étude CONSENSUS a montré qu'à ce stade, les **IEC** ont toujours largement leur place (The Consensus Trial Group, 1987).

Les **diurétiques** sont également importants et la persistance d'une rétention hydrosodée fait qu'il est parfois nécessaire de les administrer à fortes doses (jusqu'à 1 g/j de furosémide) par voie IV. Il peut aussi être bénéfique de les associer entre eux : furosémide-spironolactone qui a l'avantage de s'équilibrer sur le plan de la kaliémie ou même furosémide-thiazidique. Dans ce dernier cas, la surveillance de la kaliémie doit être très stricte.

Les β -bloquants (bisoprolol, métoprolol, carvédilol, nébivolol) ont montré une efficacité dans le traitement du stade IV, après régression des signes de rétention.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION SYSTOLIQUE CONSERVÉE

L'intérêt porté aux anomalies de la fonction diastolique n'est que récent. C'est la raison pour laquelle le traitement de cette dysfonction est assez mal codifié et basé sur des règles assez empiriques.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque par dysfonctionnement diastolique a trois objectifs : le traitement symptomatique, le traitement des pathologies associées et le traitement de la cause.

Traitement symptomatique

Il a pour but d'améliorer les composantes physiopathologiques du remplissage ventriculaire. Il peut se faire par différents mécanismes et par l'association de certains de ces médicaments.

Par diminution de la congestion veineuse. — Les diurétiques à faibles doses permettent de diminuer la précharge et améliorent les symptômes liés à la congestion veineuse pulmonaire. Un dérivé nitré, éventuellement associé à l'hydralazine, améliore la relation pression-volume diastolique par leur effet veinodilatateur. Les IEC peuvent aussi réduire les pressions de remplissage par leur effet veinodilatateur.

Par ralentissement de la fréquence cardiaque afin d'allonger la durée de diastole. — La fréquence cardiaque optimale n'est pas connue dans le cas du traitement des insuffisances cardiaques diastoliques mais plusieurs arguments tendent à montrer qu'une bradycardie est souhaitable (Stauffer, 1990). Les β -bloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil et diltiazem) répondent à ces exigences. L'utilisation des hétérosides cardiotoniques est controversée. Certains les considèrent comme contre-indiqués car ils risquent d'altérer la compliance diastolique ventriculaire (Lorell, 1988 ; *American College of Cardiology/American Heart Association*, 1995). D'autres considèrent qu'ils ont leur place dans l'insuffisance cardiaque diastolique en cas de fibrillation auriculaire irréductible (Millaire, 1998).

En améliorant la compliance (distensibilité passive) du ventricule. — Les IEC et les diurétiques antialdostérone peuvent améliorer la compliance par réduction du remodelage ventriculaire gauche.

L'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase et les 1-agonistes a été évoquée dans le traitement des insuffisances cardiaques diastoliques. Ces médicaments sont susceptibles d'améliorer la relaxation active (Carroll, 1986 ; Monrad, 1984) mais leurs effets néfastes connus sur la mortalité dans le traitement des insuffisances cardiaques systoliques font qu'il existe une certaine réticence à leur utilisation. Des études sont nécessaires.

Traitement des pathologies associées

Il comprend une thérapeutique antiarythmique (médicaments, choc électrique) et une stimulation cardiaque (pacemaker) en cas de troubles conductifs sévères.

Traitement de la cause

Il vise à réduire l'hypertrophie ventriculaire, par les anti-hypertenseurs en cas d'origine hypertensive, et à limiter

l'ischémie myocardique par les antiangoreux et la revascularisation coronaire.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DES COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE PAR TROUBLES DU RYTHME

Les troubles du rythme sont responsables de mort subite. Deux types de troubles peuvent être observés :

- les troubles du rythme supraventriculaire, principalement représentés par des fibrillations auriculaires ;
- les troubles du rythme ventriculaire non soutenus ou soutenus et les fibrillations ventriculaires.

Dans les deux cas, les thérapeutiques médicamenteuses font appel aux β -bloquants et/ou l'**amiodarone**. Dans certains cas, ces traitements médicamenteux peuvent rentrer en concurrence avec des traitements non pharmacologiques (ablation par radiofréquence ou pose d'un défibrillateur implantable).

Dans le cas des fibrillations auriculaires et des troubles du rythme ventriculaire non soutenus, la thérapeutique médicamenteuse est indiquée. Les antiarythmiques de classe I (quinidine, disopyramide, lidocaïne, flécaïne, propafénone, cibenzoline) sont proscrits du fait de leurs propriétés inotropes négatives néfastes chez l'insuffisant cardiaque. Les antiarythmiques de classe IV (diltiazem, vérapamil, bépridil) n'ont également pas leur place, notamment du fait de leurs propriétés bradycardisantes. Seules les classes II (β -bloquants) et III (amiodarone, sotalol) sont indiquées.

Le carvedilol a entraîné une réduction de la mortalité par mort subite chez les insuffisants cardiaques de classe II et III. Dans l'étude CIBIS (1994), il n'a pas été montré de différence significative en termes de mort subite entre le bisoprolol et un placebo. Dans l'étude GESICA (1994), l'amiodarone a réduit de façon significative la mortalité par mort subite chez des insuffisants cardiaques sévères. Il s'agit sans doute de l'antiarythmique le plus efficace dans ce contexte mais présentant un grand nombre d'effets indésirables.

Les traitements non pharmacologiques prennent de plus en plus de place, notamment dans les cas graves, comme chez les patients ayant subi une mort subite récupérée ou chez les patients présentant des épisodes de tachycardie ventriculaires. L'étude AVID (1997) a montré une supériorité significative du défibrillateur implantable en comparaison au traitement médicamenteux.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Les insuffisances cardiaques diastoliques pures sont plus fréquentes chez l'insuffisant cardiaque âgé (> 75 ans) que chez l'insuffisant cardiaque plus jeune.

La stratégie thérapeutique ne diffère pas. Quelques simples règles peuvent être précisées :

- éviter un régime désodé trop strict qui risque plus facilement chez le sujet âgé d'entraîner une déshydratation ;
- maintenir une activité physique minimum (marche) ;
- entreprendre les thérapeutiques très progressivement, en particulier pour les diurétiques et les IEC, et limiter les traitements d'entretien à des posologies faibles, l'insuffisant cardiaque âgé étant davantage sujet à l'iatropathologie.

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Transplantation cardiaque

Dans la phase terminale de l'insuffisance cardiaque, quand les alternatives médicamenteuses et non pharmacologiques sont inefficaces, la transplantation cardiaque peut être envisagée. L'indication de la transplantation doit être discutée en fonction d'un certain nombre de facteurs (âge, caractère évolutif de l'insuffisance cardiaque, etc.). Quand l'indication est posée, après inscription sur liste d'attente, le délai, dépendant notamment des exigences de compatibilité donneur-receveur, a été estimé en France à 4,5 mois en moyenne en 1997. La survie à 5 ans est actuellement estimée à 65 %.

Autres

- Réadaptation cardio-vasculaire (par entraînement programmé sur vélo).
- Réduction d'une fibrillation auriculaire par choc électrique externe.
- Sevrage alcoolique en cas de cardiopathie chez l'alcoolique (« cardiopathie arrosée »).
- Revascularisation par dilatation ou pontage aorto-coronaire en cas de cardiopathie ischémique.
- Correction chirurgicale d'une valvulopathie.
- Dialyse péritonéale (traitement symptomatique pour limiter les liquides extracellulaires que le cœur ne peut plus envoyer vers le rein).
- Resynchronisation par pacemaker biventriculaire.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE (INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGÜE)

Les recommandations pour la prise en charge de l'IC aigüe ont été mises à jour en 2005 par la Société européenne de cardiologie (Guidelines, 2005).

ŒDÈME AIGU DU POUMON

La conduite thérapeutique va dépendre, de la tolérance hémodynamique, de la cause, du lieu de traitement (domicile ou hôpital) (Cohen-Solal, 2000).

Principes thérapeutiques en fonction de l'hémodynamique

Ils dépendent du niveau de pression artérielle (PA) :

En cas d'OAP à PA élevée : utilisation recommandée des dérivés nitrés, voire des vasodilatateurs artériels pour réduire la postcharge.

En cas d'OAP à PA conservée : utilisation possible des dérivés nitrés, parfois en bolus.

En cas d'OAP à PA basse : utilisation délicate voire contre-indication des dérivés nitrés, place des inotropes intraveineux.

Principes thérapeutiques selon quelques causes fréquentes

Infarctus du myocarde : fibrinolyse, désobstruction en urgence si délai inférieur à 6-12 heures, antiagrégants plaquettaires.

Trouble du rythme cardiaque : digoxine IV en cas de fibrillation auriculaire rapide ; lidocaïne, amiodarone en cas d'arythmie ventriculaire ; choc électrique externe si besoin.

Poussée d'HTA : vasodilatateurs artériels

Surcharge volémique sur insuffisance rénale : diurétiques IV, veinodilatateurs ; si besoin, épuration extrarénale.

Principes thérapeutiques selon le lieu de traitement

► Au domicile

- Conditionnement du patient : position demi-assise, oxygénothérapie au masque si possible, rassurer le malade.
- Pose d'une voie veineuse périphérique ; morphine titrée selon l'état d'agitation et en cas d'une éventuelle douleur.
- Appel du SAMU.
- Mise en route du traitement symptomatique :
 - dérivés nitrés, en spray ou IV voire en bolus selon hémodynamique ;
 - administration d'un diurétique de l'anse (furosémide, 20 à 40 mg ou bumétanide, 2 à 4 mg), de préférence en IV. En absence d'amélioration, ces doses de diurétiques peuvent être répétées après 15 minutes.
- Traitement de la cause.

► Pendant le transfert

Les principes thérapeutiques sont les mêmes, avec davantage de moyens de surveillance et d'intervention :

- oxygénation au masque, intubation ventilation artificielle si besoin ;
- voie veineuse périphérique, voie centrale, perfusion garde veine ;
- mise en route du traitement symptomatique et de la cause.

► À l'hôpital

Poursuite de la prise en charge selon les mêmes principes thérapeutiques et adaptation de la perfusion en fonction du résultat du ionogramme : mise en place ou poursuite d'un traitement diurétique (furosémide ou bumétanide) à raison de 2 à 3 injections par jour, la perfusion IV ne présentant pas d'avantage par rapport aux injections discontinues. Adaptation de la posologie de diurétique en fonction de la diurèse et de la fonction rénale, surtout en cas d'insuffisance rénale antérieure. Afin de prévenir l'hypokaliémie liée au traitement diurétique, une supplémentation en chlorure de potassium peut se faire par voie IV puis *per os*, si la diurèse est abondante.

Prise en charge étiologique spécifique : infarctus du myocarde, trouble du rythme, HTA, etc.

CHOC CARDIOGÉNIQUE

Se reporter au chapitre 10, Traitement des états de choc.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie et plan de prise

► Diurétiques (tableau 7.4)

Tableau 7.4. Posologies de diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

	Voies	Formes	Indications	Posologies
<i>Diurétiques de l'anse</i>				
bumétanide	<i>Per os</i>	Cp. à 1 mg	Insuffisance cardiaque modérée	1 à 3 mg/j
		Cp. à 5 mg	Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée par les cp. à 1 mg	5 à 20 mg/j
	IV	Amp. à 0,5-2- 5 mg	Urgences cardiologiques (OAP)	0,5 à 30 mg
furosémide	<i>Per os</i>	Cp. à 20-40- LP 60 mg	Cœdème d'origine cardiaque, insuffisance cardiaque	20 à 240 mg/j (maxi 1 g/j)
	IV lente	Amp. à 20 mg	Urgences cardio-vasculaires (OAP)	40 à 60 mg renouvelable
<i>Thiazidiques</i>				
hydrochlorothiazide	<i>Per os</i>	Cp. à 25 mg	Cœdème d'origine cardiaque	Di : 50 à 100 mg/j De : 25 à 50 mg/j ou 1 j/2
xipamide	<i>Per os</i>	Cp. à 20 mg	Cœdème d'origine cardiaque	Di : 40 mg/j (maxi 80 mg/j) De : 20 mg/j
<i>Diurétiques hyperkaliémiants</i>				
spironolactone	<i>Per os</i>	Cp. à 50-75 mg	Cœdème et ascite de l'insuffisance cardiaque	Di : 50 à 100 mg/j (maxi 300) De : 50 à 150 mg/j
canrénone	IV (> 3 min)	Amp. à 100- 200 mg	Cœdème de l'insuffisance cardiaque	400 à 600 mg/j (maxi 800 mg/j et 400 mg/inj.)
amiloride	<i>Per os</i>	Cp. à 5 mg	Cœdème d'origine cardiaque (associé à un autre diurétique)	5 à 10 mg/j (maxi 20 mg/j)
éplérénone			En complément des traitements standards chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40 %) après un infarctus du myocarde récent.	25 à 50 mg/j

► Hétérosides cardiotoniques

• **Digoxine par voie orale** (tableau 7.5)

Tableau 7.5. Posologie de la digoxine administrée par voie orale.

	Doses initiales	Doses d'entretien
Adulte (comprimé)	2 à 4 cp./j (en plusieurs prises)	1 cp./j (en 1 ou 2 prises)
Adulte insuffisant rénal	Diviser la dose normale par la créatininémie (en mg/mL)	
Enfant (soluté buvable)	(en une seule prise) < 3 kg : 15 mg/kg 3 à 6 kg : 20 mg/kg 6 à 12 kg : 15 mg/kg 12 à 24 kg : 10 mg/kg > 24 kg : 7 mg/kg	Administer 1/3 de la dose initiale toutes les 8 heures
Enfant insuffisant rénal	Idem	Administer (Di/3) a a = coefficient fonction de la créatininémie : 70-100 mmol/L : 0,6 101-200 mmol/L : 0,3 201-400 mmol/L : 0,15

• **Digoxine par voie injectable** (tableau 7.6)

Tableau 7.6. Posologie de la digoxine administrée par voie injectable.

	Doses d'attaque	Doses d'entretien
Adulte	0,5 à 1 mg	0,25 à 0,5 mg (soit par jour, soit en 3 prises hebdomadaires)
Enfant	(en une seule prise) 2,5 à 6 kg : 15 mg/kg 6 à 12 kg : 12 mg/kg 12 à 24 kg : 8 mg/kg > 24 kg : 5 mg/kg	Même posologie répartie en 3 injections par jour

► Vasodilatateurs

• **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les doses d'IEC sont plutôt élevées et administrées à raison de 1 à 3 prises par jour. Il est conseillé de prescrire les posologies pour lesquelles une efficacité a été démontrée dans les différentes études cliniques (tableau 7.7).

La mise sous traitement par les IEC doit se faire progressivement, en particulier si les IEC sont associés aux diurétiques afin d'éviter les risques d'hyponatrémie et d'insuffisance rénale aiguë.

Tableau 7.7. Posologies des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

DCI	Dose initiale	Dose d'entretien
captopril	6,25 mg***	25 à -50 mg***
énalapril	2,5 mg*	10 mg**
fosinopril	5 mg	10 à 20 mg par jour
lisinopril	2,5 mg*	5 à 20 mg*
quinapril	2,5 à 5 mg*	5 à 10 mg**
périndopril	2 mg*	4 mg*
ramipril	1,25 à 2,5 mg*	2,5 à 5 mg**
trandolapril	0,5 mg*	2 à 4 mg*
cilazapril	1 mg	1 à 5 mg

* une fois par jour, ** deux fois par jour, *** trois fois par jour.

• **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)**

Ils peuvent être utilisés en remplacement d'un traitement par IEC en cas de mauvaise tolérance. L'efficacité entre ces deux classes semble comparable, leur association pouvant même être envisagée en cas d'échec d'une utilisation seule. Les études montrent que des doses élevées d'ARA II sont nécessaires pour obtenir un effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque (tableau 7.8).

Le schéma d'initiation et de suivi thérapeutique d'un traitement par ARA II est identique à celui des IEC.

Tableau 7.8. Posologie des ARA II disponibles.

DCI	Posologie (mg/j)
candésartan	4 à 32
valsartan	80 à 320
éprosartan	400 à 800
losartan	50 à 100
telmisartan	40 à 80
irbésartan	150 à 300

• **Dérivés nitrés**

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire, ils sont utilisés par voie sublinguale initialement, puis par voie IV. Le traitement est débuté par 1 mg par heure pour la trinitrine ou 2 mg par heure pour le dinitrate d'isosorbide. Il est poursuivi en ajustant la posologie en fonction de l'amélioration fonctionnelle et de la tolérance hémodynamique.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, les posologies de dérivés nitrés devant être utilisées sont mal définies. Les fortes doses utilisées dans les études V-Heft 1 et 2 (160 mg de dinitrate d'isosorbide en 4 prises)

exposent au risque d'échappement. La tendance actuelle est d'utiliser les formes retard avec une administration quotidienne unique et une posologie adaptée à la réponse fonctionnelle et hémodynamique. La posologie est de 20 à 40 mg, 2 à 3 fois par jour pour le dinitrate d'isosorbide et de 20 à 60 mg par jour en 1 ou 2 prises pour le mononitrate d'isosorbide. L'administration est matinale si la dyspnée d'effort prédomine ou vespérale si l'orthopnée prédomine.

• Association hydralazine/isosorbide dinitrate

Le dinitrate d'isosorbide doit être débuté à la dose de 10 mg, 3 fois par jour et augmenté à 40 mg, 3 fois par jour, si la tolérance est bonne. Dans le même temps, l'hydralazine est prescrite à raison de 25 mg, 3 fois par jour. La dose d'hydralazine est ensuite augmentée par paliers hebdomadaires jusqu'à 75 mg, 3 fois par jour. En cas de pression sanguine basse ou d'insuffisance cardiaque sévère, les deux médicaments doivent être débutés à la dose de 10 mg, 3 fois par jour (Adams, 1997).

► β-bloquants

Ils restent contre-indiqués dans les tableaux de décompensation aiguë. Chez un patient déjà sous β-bloquant, hospitalisé pour une poussée d'insuffisance cardiaque, il faut habituellement diminuer la posologie en évitant si possible le sevrage complet. La reprise du traitement à la posologie antérieure sera rediscutée en fonction du bilan et se fera progressivement une fois l'état d'équilibre retrouvé. L'initiation d'un insuffisant cardiaque à un traitement β-bloquant doit se faire à distance d'une poussée, chez un patient équilibré, sous traitement IEC et diurétiques déjà maximum.

Leur posologie doit toujours être progressive (tableau 7.9) (Schnetzler, 2001).

Tableau 7.9. Posologie des β-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

DCI	Posologie
carvédilol	3,125 mg × 2/j puis augmentation toutes les 2 semaines jusqu'à 2 × 25 mg/j si le poids est inférieur à 75 kg ou 2 × 50 mg si le poids est supérieur à 75 kg
bisoprolol	1,25 mg/j puis 2,5 mg/j et 3,75 mg à 1 semaine d'intervalle. Passage à 5; 7,5 et 10 mg à 4 semaines d'intervalle
métoprolol (forme retard)	12,5 mg/j puis 50-100 et 200 mg/j par paliers de 2 semaines
nébivolol	1,25 mg puis doublement de la dose au bout de 1 à 2 semaines jusqu'à une dose maximale recommandée de 10 mg/j en une prise

Suivi thérapeutique et adaptation posologique

Parmi les médicaments prescrits dans l'insuffisance cardiaque, seuls les hétérosides cardiotoniques font l'objet d'une surveillance thérapeutique par détermination des concentrations plasmatiques. Pour les autres, l'adaptation se fait sur la clinique et la tolérance.

► Diurétiques

L'utilisation à long terme des diurétiques peut entraîner des déséquilibres hydro-électrolytiques et avoir un effet délétère par stimulation excessive des systèmes neurohormonaux. C'est pourquoi, lors de l'utilisation des diurétiques et dès la phase aiguë de l'insuffisance cardiaque passée, il est particulièrement important d'adapter le traitement à la plus faible posologie efficace.

► Hétérosides cardiotoniques

Le suivi thérapeutique par détermination des concentrations plasmatiques est justifié :

- à l'instauration du traitement ;
- lors d'un changement de posologie ;
- en cas de troubles métaboliques avérés. Insuffisance rénale : adaptation de la posologie de la digoxine ;
- afin de vérifier l'observance ;
- en cas d'associations médicamenteuses modifiant la pharmacocinétique des digitaliques.

La détermination des concentrations plasmatiques doit impérativement se faire à l'état d'équilibre. Cet état d'équilibre est atteint dans un délai qui varie en fonction de la clairance rénale à la créatinine du patient (tableau 7.10).

Une fois l'état d'équilibre atteint, le prélèvement doit se faire :

- *per os* : au moins 6 à 8 heures, idéalement entre la 12^e et la 24^e heure après la dernière prise ;
- voie IV : 6 à 8 heures après injection.

Dans les deux cas, les intervalles de temps proposés correspondent au moment où existe une relation effet-concentration plasmatique.

Tableau 7.10. Délai d'obtention de l'état d'équilibre lors d'un traitement par digoxine.

Clairance de la créatinine (mL/min)	Durée pour obtenir l'état d'équilibre (jours)
5	13
15	12
35	10
60	8
90	6

L'emploi d'une dose de charge plus importante peut réduire cette durée à quelques heures.

La zone thérapeutique doit être comprise dans les valeurs suivantes :

adulte : 0,9 à 2,2 ng/mL ;

enfant : < 2 ans : 3 ng/mL et > 2 ans : 1,5n g/mL.

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et ARA II

En cas d'ajustement de posologie, les augmentations doivent toujours être progressives. Le suivi de la tolérance se fait par le contrôle de la créatininémie et du ionogramme sanguin. Lors d'un traitement en association avec les diurétiques, le suivi de la kaliémie permet une adaptation du traitement. En cas de créatininémie augmentée (> 150 µmol/L), il faut diminuer la posologie.

► β-bloquants

Le suivi thérapeutique s'applique au carvedilol, au bisoprolol et au nébivolol. La posologie doit être adaptée à chaque patient tel que résumé dans le tableau 7.9. Le traitement est instauré par une dose test. Le patient doit être suivi au niveau cardiaque pendant une période de 2 à 4 heures après administration de cette dose test. La posologie peut ensuite être augmentée très progressivement jusqu'à une dose maximale recommandée.

Une réduction de posologie doit être entreprise en cas :

- d'hypotension : réduire à la posologie immédiatement inférieure ;
- de décompensation de l'insuffisance cardiaque (et passage en stade de gravité IV) : réadapter la posologie des autres médicaments de l'insuffisance cardiaque et réduire la posologie du β-bloquant, voire interrompre le traitement ;
- d'altération de la fonction rénale chez des sujets à pression artérielle basse ou cardiomyopathies ischémiques. Une altération réversible de la fonction rénale a été observée chez ces patients à risque. Le traitement doit alors être suspendu.

L'arrêt du traitement doit toujours être progressif.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• Diurétiques

Encéphalopathie hépatique. — En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques sont susceptibles d'induire une encéphalopathie hépatique avec tremblements, confusion et coma. Dès l'apparition de signes de troubles hépatiques, le traitement par les diurétiques doit être suspendu.

Hypovolémie ou déshydratation

Femme enceinte. — Les diurétiques ne sont pas indiqués chez la femme enceinte dans le traitement de l'hypertension artérielle et des rétentions hydrosodées gravidiques car ils peuvent entraîner une ischémie fœto-placentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale. En revanche, les diu-

rétiques de l'anse et thiazidiques ont leur place dans le traitement des œdèmes cardiaques, rénaux et hépatiques.

Allaitement. — L'allaitement est déconseillé durant un traitement par les diurétiques.

Enfant. — L'amiloride est contre-indiqué chez l'enfant.

Hyperkaliémie et diurétiques hyperkaliémants. — La spironolactone, la canrénone, l'éplérénone et l'amiloride ne doivent pas être administrés avec des médicaments hyperkaliémants (sauf en cas d'hypokaliémie).

• Hétérosides cardiotoniques

Les digitaliques sont contre-indiqués en cas de :

- bloc auriculo-ventriculaire non appareillé (2° et 3° degrés) ;
- cardiomyopathie obstructive : les digitaliques sont généralement contre-indiqués car ils majorent le risque d'obstruction. Toutefois, ils peuvent être utilisés en cas de troubles du rythme auriculaire associés ;
- hyperexcitabilité ventriculaire : elle n'est pas une contre-indication à la mise sous traitement digitalique. Elle ne devient une contre-indication que si elle persiste en cours de traitement.

• β-bloquants

En plus de l'insuffisance cardiaque aiguë et du choc cardiogénique, les β-bloquants utilisables dans l'insuffisance cardiaque sont contre-indiqués en cas de :

- dysfonctionnement hépatique sauf métoprolol ;
- asthme et bronchopneumopathies obstructives ;
- bradycardie sévère ;
- hypotension artérielle sévère (< 85 mmHg) ;
- phénomènes de Raynaud et troubles circulatoires périphériques ;
- phéochromocytome non traité pour métoprolol.

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les contre-indications des IEC dans le traitement de l'infarctus du myocarde sont similaires à celles des autres indications :

- créatininémie supérieure à 200 µmol/L ;
- antécédents de sténose artérielle rénale bilatérale ;
- kaliémie supérieure à 5,5 mmol/L ;
- pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mmHg (et prudence en cas de pression artérielle systolique comprise entre 100 et 110 mmHg) ;
- à partir du 2° trimestre de la grossesse.

• Antagonistes de l'angiotensine II

Les contre-indications des ARA II sont les suivantes :

- kaliémie > 5 mmol/L, créatininémie > 265 µmol/L (> 30 mg/L) ou clairance de la créatinine < 30 mL/min (calculée à partir de la formule de Cockcroft) ;
- à partir du 2° trimestre de la grossesse ;
- insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase pour le valsartan ;

- par analogie avec les IEC, sténose bilatérale rénale ou sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique.

• Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant :

- un infarctus du myocarde inférieur étendu ;
- une suspicion d'infarctus ventriculaire droit ;
- une hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg) surtout si cette dernière est accompagnée de bradycardie ;
- choc cardiogénique.

• Inhibiteurs calciques

Le vérapamil, le diltiazem et le bépridil ne peuvent être utilisés dans les situations suivantes :

- bloc auriculo-ventriculaire de 2^e ou 3^e degré ;
- insuffisance cardiaque non contrôlée ;
- bradycardie sinusale ;
- hypotension artérielle ;
- fibrillation ou flutter auriculaire (voie IV) ;
- hypokaliémie (bépridil) ;
- allongement congénital de l'espace QT (bépridil).

La nifédipine est contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde récent et d'angor instable.

• Dihydralazine

La dihydralazine est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque à débit cardiaque élevé en relation avec une hyperthyroïdie, une anémie sévère, une fistule artério-veineuse et la maladie de Paget.

- Associations médicamenteuses à proscrire (tableau 7.11)

Prévention des effets indésirables

► Diurétiques

Modifications de la kaliémie. — Des hypokaliémies sont fréquemment observées avec les diurétiques de l'anse et les thiazidiques. À l'opposé, une hyperkaliémie est observée avec les diurétiques antialdostérones (spironolactone, amiloride, triamterène, éplérénone).

QUE FAIRE ? La kaliémie est un paramètre biologique particulièrement important à surveiller lors d'un traitement sous diurétiques.

• En cas d'hypokaliémie

La **prévention** peut se faire par :

- un régime appauvri en sodium et enrichi en potassium (bananes, fruits secs, etc.) ;
- l'association du diurétique hypokaliémiant avec un diurétique épargneur potassique ;
- l'association du diurétique hypokaliémiant à un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Toutefois, la compensation peut être insuffisante et cette association ne dispense pas d'un suivi très étroit de la kaliémie.

Le **traitement** peut se faire par :

- une supplémentation en potassium par voie IV en cas d'administration parentérale du diurétique hypokaliémiant (œdème aigu du poumon). En cas d'hypokaliémie très sévère (< 3 mmol/L) accompagnée de troubles du rythme, le chlorure de potassium est administré en perfusion continue à raison de 26 à 52 mmol (soit 1 à 4 g) à la seringue électrique. L'administration doit se faire sur une voie centrale car il y a un risque de nécrose cutanée et de veinite sur une voie périphérique ;
- une supplémentation en potassium par voie orale. Les spécialités orales *Kaléorid* et *Diffu-K* apportent 7 à 8 mmol de K⁺ et sont administrées à raison de 2 à 8 comprimés par jour.

• En cas d'hyperkaliémie

La **prévention** peut se faire par le respect des contre-indications, un contrôle régulier de la kaliémie et un régime appauvri en potassium.

Le **traitement** (au-delà de l'arrêt des apports en potassium) dépend de la gravité :

- une hyperkaliémie modérée (< 6 mmol/L) peut se traiter par voie orale par les résines échangeuses d'ions : *Kayexalate*, échangeant du potassium contre du sodium échangeant du potassium contre du calcium quand l'apport de sodium est déconseillé ;
- une hyperkaliémie sévère (> 6 mmol/L) nécessite un traitement d'urgence par voie parentérale par :
 - bicarbonate de sodium (alcalinisation),
 - insuline (entraînant l'entrée du potassium dans la cellule) additionnée ou non de solution de glucose,
 - gluconate de calcium qui inhibe les effets du potassium sur le myocarde,
 - épuration extrarénale dans les cas extrêmes non contrôlables par les médicaments.

NB. L'utilisation de la spironolactone, préconisée dans certaines études (RALES), parfois en association avec d'autres diurétiques voire des IEC, est très délicate à manipuler du fait du risque de dyskaliémie : le contrôle régulier de l'ionogramme est indispensable.

Hyponatémie et déshydratation. — Elle traduit une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et constitue un facteur pronostique défavorable de l'insuffisance cardiaque. Les risques sont particulièrement élevés chez les patients âgés et en cas d'association des diurétiques aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

QUE FAIRE ? Il est particulièrement important de recommander une hydratation régulière aux personnes âgées. Le suivi du ionogramme et de la créatininémie doit être régulier.

Hypotension artérielle systémique. — Elle est souvent observée lors de l'association diurétique-inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II.

QUE FAIRE ? En cas de survenue, il est recommandé de réduire la posologie du diurétique sans modifier celle de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Hyperglycémie. — Cet effet est parfois observé avec les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse et peut aggraver un diabète préexistant.

Tableau 7.11. Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.
(D'après Affssaps *Thésaurus des interactions médicamenteuses* – Mise à jour n° 3 – avril 2006)

β-bloquants dans l'insuffisance cardiaque		
À l'heure actuelle, 3 β-bloquants ont l'indication « insuffisance cardiaque » : le carvedilol, le bisoprolol, et le métoprolol. Les interactions médicamenteuses des β-bloquants, lorsqu'ils sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque, peuvent avoir des conséquences cliniques plus sévères que celles rencontrées lors de leur prescription dans d'autres indications. Ainsi, certaines associations médicamenteuses, couramment réalisées dans les indications classiques des β-bloquants, doivent être reconsidérées à la lumière de cette indication très particulière, avec un niveau de recommandation souvent plus contraignant. (bisoprolol, carvedilol, métoprolol).		
+ amiodarone	Précaution d'emploi	Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque (synergie des effets) avec risque de bradycardie excessive. Surveillance clinique et ECG régulière.
+ anesthésiques volatils halogénés	Précaution d'emploi	Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les β-bloquants. L'inhibition β-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les β-stimulants. En règle générale, ne pas arrêter le traitement β-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
+ antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne)	Contre-indication	Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.
+ anticholinestérasiques	Précaution d'emploi	Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
+ antidépresseurs imipraminiques	À prendre en compte	Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
+ antihypertenseurs centraux	Association déconseillée	Diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par β-bloquant et vasodilatateur.
+ baclofène	Précaution d'emploi	Majoration de l'effet antihypertenseur et risques d'hypotension majorés, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
+ bépridil	Association déconseillée	Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.
+ digitaliques	À prendre en compte	Troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.
+ dihydropyridines	À prendre en compte	Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif <i>in vitro</i> des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptibles de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des β-bloquants). La présence d'un traitement β-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
+ diltiazem	Association déconseillée	Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.
+ floctafénine	Contre-indication	En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les β-bloquants.
+ médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)	Précaution d'emploi	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
+ neuroleptiques	À prendre en compte	Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
+ sulfamides hypoglycémisants	Précaution d'emploi	Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'auto-surveillance sanguine. Tous les β-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.
+ sultopride	Contre-indication	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
+ vérapamil	Association déconseillée	Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

QUE FAIRE ? Cet effet peut entraîner un déséquilibre du traitement hypoglycémique chez les sujets diabétiques. Les contrôles de la glycémie et l'adaptation du traitement doivent être plus réguliers, en particulier à l'instauration du traitement.

Hyperuricémie. — Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse sont susceptibles d'augmenter le taux d'acide urique.

QUE FAIRE ? Il s'agit en général d'une augmentation modérée de l'uricémie, en général sans conséquence sur le plan clinique chez les sujets non goutteux. Toutefois, chez les sujets goutteux, le risque de crises peut être augmenté.

Hyperlipémie. — Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse sont susceptibles d'augmenter les taux sanguins de cholestérol et triglycérides.

QUE FAIRE ? Cet effet peut avoir des répercussions fâcheuses chez les sujets hypertendus ou coronariens. Chez ces patients, en cas de nécessité absolue des diurétiques, un traitement hypolipémiant peut être nécessaire.

► Hétérosides cardiotoniques

• Effets indésirables

Les effets indésirables des hétérosides cardiotoniques sont particulièrement accrus en cas d'hypokaliémie. C'est une raison supplémentaire pour contrôler régulièrement ce paramètre biologique.

Hyperexcitabilité ventriculaire, en particulier extrasystoles. — Cet effet est observé en cas d'hypersensibilité aux hétérosides cardiotoniques ou de surdosage.

QUE FAIRE ? L'arrêt du traitement est impératif et le traitement par choc électrique ne doit être envisagé qu'après 1 à 2 demi-vies, soit 1,5 à 3 jours. L'électrocardiogramme doit être régulièrement contrôlé, en particulier en début de traitement. L'aspect en cupule du segment ST est normal et constitue ce que l'on appelle « l'imprégnation digitalique ».

Troubles digestifs. — Ces effets indésirables sont peu spécifiques des hétérosides cardiotoniques. Cependant, ils peuvent constituer les premiers signes d'un surdosage.

QUE FAIRE ? En cas de troubles digestifs répétés, il est important de contrôler les concentrations plasmatiques afin d'éviter un surdosage.

• Intoxication digitalique

Les concentrations sériques considérées comme toxiques sont :

- chez l'adulte : > 2,5 ng/mL ;
- chez le nouveau-né : > 5 ng/mL.

Sur le plan clinique, l'intoxication se traduit par :

- des signes digestifs non spécifiques et parfois tardifs ;
- des signes neurologiques de type céphalées, malaises, voire crises comitiales et troubles visuels ;
- des troubles du rythme liés à une augmentation de l'automatisme et une réduction de la conduction. Ces troubles du rythme sont parfois difficiles à discerner de la pathologie cardiaque, surtout dans la phase initiale.

QUE FAIRE ? Voir figure 7.1.

► Vasodilatateurs

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine II

Hypotension. — Les hypotensions sévères surviennent, en général, dans les premiers jours du traitement. Les patients hyponatrémiques et/ou présentant une hypertension artérielle sont plus à risque.

QUE FAIRE ? La pression artérielle doit être suivie de façon très étroite à l'initiation du traitement et régulièrement dans la suite du traitement.

En cas de survenue et d'association à un diurétique, il est recommandé de réduire la posologie du diurétique sans modifier celle de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Chez les patients à risque d'hypotension à la première dose (dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère, pression sanguine systolique < 100 mmHg, ou hyponatrémie < 135 mmol/L), il est recommandé d'hospitaliser les patients pour l'initiation d'un traitement sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Si l'hospitalisation n'est pas envisagée, le traitement doit être débuté par une faible dose-test d'un IEC en surveillant le patient pendant 2 heures (Eccles, 1998).

Hyperkaliémie

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être suivie régulièrement et tout traitement hyperkaliémiant doit être évité en association.

Dysgueusies

QUE FAIRE ? Ces effets sont en général transitoires et ne doivent pas faire arrêter le traitement.

Toux. — Il s'agit d'un effet de classe. Cette toux est sèche et persistante. Elle disparaît en cas d'arrêt de traitement.

QUE FAIRE ? Il est inutile de prescrire des antitussifs qui sont sans effet sur la toux. En cas de toux non supportée par le patient, le traitement doit être suspendu. Un ARA II pourra alors être proposé.

Hypersensibilité, angio-œdème. — Les IEC peuvent provoquer un œdème qui peut s'étendre de la face jusqu'au larynx. Un œdème laryngé peut être fatal.

QUE FAIRE ? Lorsque les voies aériennes risquent d'être obstruées par l'œdème, 0,3 à 0,5 mL d'adrénaline à 1/1 000 doit être administré en urgence. Si l'œdème se limite à la face ou les lèvres, un traitement antihistaminique H1 (± corticoïdes) peut être entrepris. Dans tous les cas, la survenue d'un œdème contre-indique l'utilisation ultérieure des IEC.

• Dérivés nitrés

Maux de tête. — Ces effets indésirables sont assez fréquents.

QUE FAIRE ? L'administration concomitante d'aspirine ainsi que l'instauration progressive du traitement peuvent les réduire. En cas de persistance, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

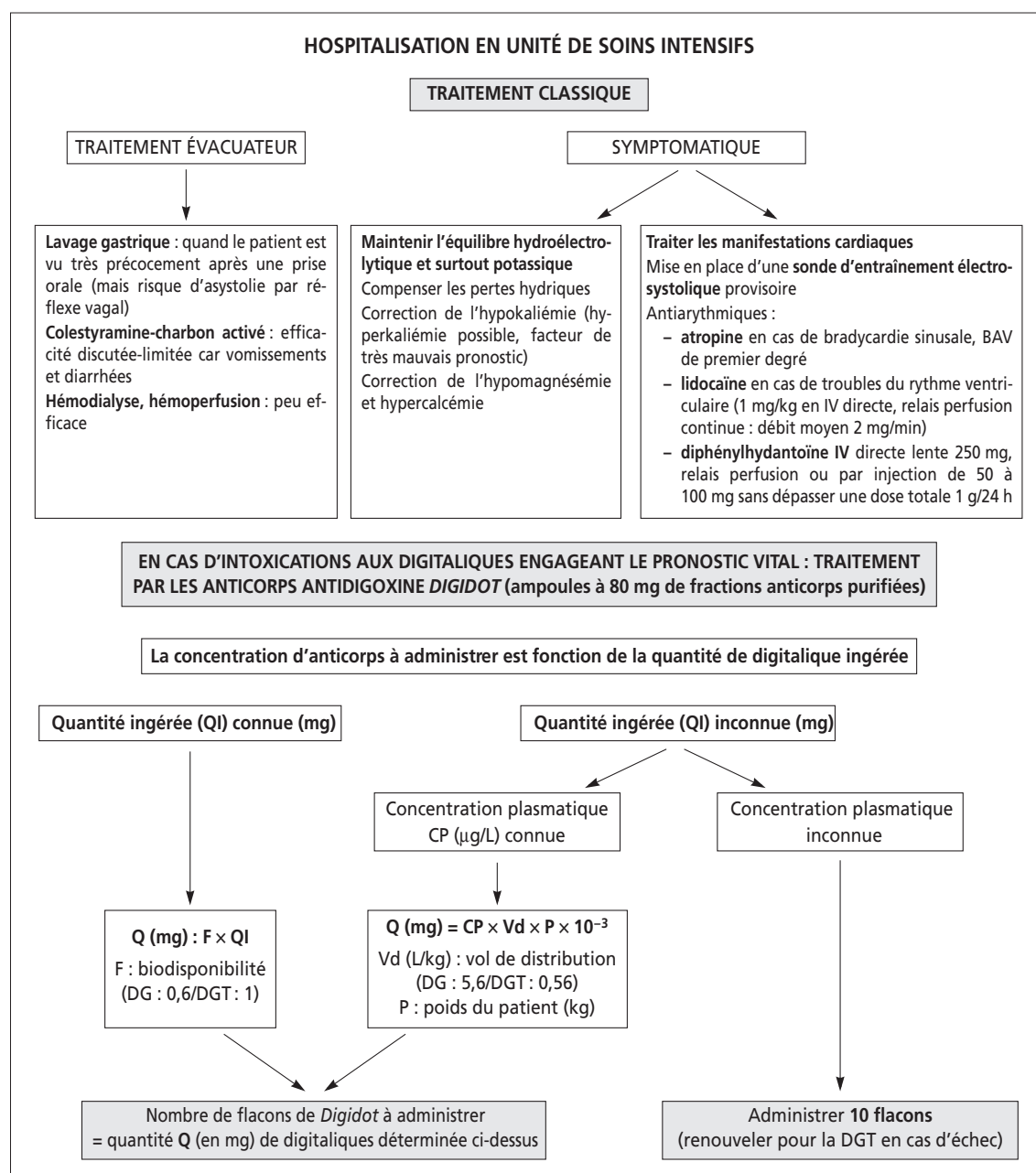


Figure 7.1. Stratégie thérapeutique en cas d'intoxication par les hétérosides cardiotoniques.

NB : un flacon de *Digidot* neutralise 1 mg de DG (digoxine) ou DGT (digitoxine). Attention : la détermination des concentrations plasmatiques des digitaliques par méthode immunologique est faussée après administration d'anticorps antidigoxine.

Hypotension. — Il s'agit de l'effet indésirable le plus grave pouvant entraîner une syncope chez certains patients

QUE FAIRE ? Il est nécessaire d'instaurer progressivement le traitement et de contrôler le débit de perfusion pour ne pas faire chuter la pression artérielle de plus de 20 à 30 mmHg.

Méthémoglobinémie. — Cet effet est très rare et est observé en cas de fortes doses de dérivés nitrés ou en cas de surdosage.

QUE FAIRE ? À partir de 0,8% de méthémoglobinémie, un traitement par le bleu de méthylène par voie IV à 1% est mis en place à raison de 1 à 2 mg/kg.

► β -bloquants

Hypotension, bradycardie

QUE FAIRE ? Pression artérielle et fréquence doivent être suivies très régulièrement. En cas de survenue, les posologies doivent être diminuées et si elles persistent, la thérapeutique doit être interrompue.

Hyperglycémie. — Les β -bloquants sont susceptibles de masquer les signes de survenue d'hypoglycémie aiguë.

QUE FAIRE ? Il est important que les patients diabétiques soient prévenus de ce risque et que la glycémie soit plus étroitement surveillée chez ce type de patient.

Thrombocytopénie. — Cet effet est très rare.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être interrompu en cas de survenue de thrombocytopénie.

Décompensation de l'insuffisance cardiaque. — Le risque est particulièrement important au moment des augmentations de posologie.

QUE FAIRE ? Dans ce cas, les posologies des autres thérapeutiques associées peuvent nécessiter un ajustement. La posologie de β -bloquant doit être réduite ou le traitement doit être interrompu.

Atteinte rénale. — En cas d'insuffisance cardiaque congestive avec une pression artérielle faible ou de cardiomyopathie ischémique, une altération de la fonction rénale a été observée suite à l'administration de carvedilol.

QUE FAIRE ? La fonction rénale doit être suivie chez ces patients, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. En cas d'altération, le traitement doit être interrompu.

CONSEILS AU PATIENT

Les conseils à donner aux patients doivent être clairs, simples et pratiques. Ils peuvent contribuer à améliorer le rapport coût/efficacité de la prise en charge.

Diététique

La restriction sodée doit être raisonnable et adaptée à la gravité de l'insuffisance cardiaque. Une consultation auprès d'un spécialiste de la diététique est fortement recommandée. En cas d'insuffisance cardiaque modérée, un apport moyen journalier de 3 g est recommandé. La régularité de cet apport passe par une connaissance des aliments les plus salés à éviter et des boissons pétillantes riches en sodium. En cas d'insuffisance cardiaque grave avec contrôle par de fortes doses de diurétiques, l'apport doit être plus restreint et se situer autour de 2 g par jour. L'alcool est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque avec cardiomyopathie dilatée alcoolique. En dehors de ce cas particulier, une consommation moyenne raisonnable (30 à 40 g par jour) est possible. Le sevrage tabagique est fortement recommandé.

Une réduction calorique doit être envisagée en cas de surcharge pondérale. En revanche, dans les stades avancés de l'insuffisance cardiaque, une cachexie importante peut apparaître et nécessiter une alimentation fractionnée riche en calories.

Les conseils diététiques doivent également tenir compte des pathologies souvent associées chez les insuffisants cardiaques.

Activité

La sédentarité doit être évitée. Une marche régulière tous les jours doit être pratiquée par les insuffisants cardiaques équilibrés par leur traitement.

Les déplacements extrêmes (vol aérien, déplacement en altitude, déplacement en zone humide tropicale) sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque sévère non ou mal contrôlée par le traitement. En cas de contrôle par le traitement, les déplacements de ce type deviennent possibles avec des conseils visant à adapter le régime alimentaire et à réduire les durées d'exposition au soleil et à la chaleur humide.

Thérapeutique médicamenteuse

Du fait du nombre souvent élevé de médicaments coprescrits dans l'insuffisance cardiaque, l'usage d'un pilulier compartimenté doit être fortement recommandé.

Un minimum d'informations simples doit être donné concernant la thérapeutique médicamenteuse afin d'optimiser l'observance.

Des conseils doivent clairement être donnés concernant les risques de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses :

- association diurétique-IEC : conseiller au patient de boire suffisamment pour éviter une déshydratation et la survenue d'insuffisance rénale aiguë ;
- attention aux automédications hypokaliémiantes (laxatifs, par exemple) qui risquent d'entraîner une hypokaliémie profonde, en cas de traitement par les diurétiques de l'anse ou thiazidiques, et d'augmenter la toxicité des digitaliques ;
- conseiller de consulter à nouveau en cas de survenue fréquente d'hypotension pouvant nécessiter une adaptation du traitement.

Évolution de la pathologie

Les signes annonciateurs d'une rechute d'insuffisance cardiaque doivent être enseignés au patient ainsi qu'à son entourage. Ils comprennent : un essoufflement croissant à la marche, un besoin de s'asseoir la nuit pour mieux respirer, l'apparition d'œdèmes au niveau des chevilles.

Le patient devra être convaincu de la nécessité de suivre régulièrement son poids chaque matin dans des conditions identiques (à jeun, vessie vidée) et de consulter son médecin en cas d'augmentation pondérale importante (> 2 kg sur 2 à 3 jours). Dans ce cas, le traitement médicamenteux devra vraisemblablement être adapté.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des organes. Cette incapacité entraîne une augmentation des pressions en amont du cœur (insuffisance cardiaque congestive) et/ou une réduction des débits sanguins dans la circulation périphérique (insuffisance circulatoire systémique). La plupart des insuffisances cardiaques sont systoliques. Plus rarement, elles peuvent être diastoliques avec une fraction d'éjection systolique normale ou proche de la normale. L'insuffisance cardiaque peut être aiguë (à pression artérielle conservée : OAP ; ou à pression artérielle effondrée : choc cardiogénique). Elle peut également être chronique. La gravité de l'insuffisance chronique est estimée par la classification de la NYHA :

- Classe I : dyspnée pour des efforts importants inhabituels (pas de gêne dans la vie courante) ;
- Classe II : dyspnée pour des efforts importants habituels ;
- Classe III : dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante ;
- Classe IV : dyspnée permanente de repos.

Stratégie thérapeutique

Insuffisance cardiaque chronique par altération de la fonction systolique du ventricule gauche

Stade I de la NYHA. — Les IEC restent le traitement de choix. Les antagonistes de l'angiotensine II manquent de recul mais pourraient être également bénéfiques.

Stade II de la NYHA. — Les IEC font systématiquement partie de la stratégie thérapeutique. Les diurétiques sont fréquemment associés, en particulier si le patient a déjà eu des signes de décompensation avec rétention sodée et si le régime désodé est mal tenu. Les digitaliques ne sont pas justifiés sauf en cas de troubles du rythme supraventriculaire, de cardiomégalie ou de dysfonctionnement systolique à ventricule gauche dilaté. Les β -bloquants (carvédilol, bisoprolol, succinate de métoprolol, nébirolol), ont leur place, en particulier en cas de dysfonctionnement systolique suite à un infarctus du myocarde. Les dérivés nitrés peuvent être prescrits en cas d'angor associé, en cas de résistance sous traitement IEC-diurétique $\pm$ digitalique ou en association avec l'hydralazine en cas de contre-indication aux IEC.

Stade III de la NYHA. — Les médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque au stade III ne diffèrent pas de ceux proposés dans le stade II. La stratégie consiste à augmenter la posologie des médicaments si ceux-ci ne sont pas déjà prescrits à leur posologie maximale tolérée (en fonction essentiellement de la PA, de la kaliémie et de la clairance de la créatinine). Partant de l'association de base IEC-diurétique, il est possible, si cela n'a pas encore été fait, d'y associer les β -bloquants (carvédilol, bisoprolol) et après les β -bloquants la digoxine. En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante, l'inscription du patient sur une liste d'attente pour la transplantation doit être envisagée.

Stade IV de la NYHA. — Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont toujours largement leur place. Les diurétiques sont

également importants et la persistance d'une rétention hydrosodée fait qu'il est parfois nécessaire de les administrer à fortes doses (jusqu'à 1 g/j) par voie IV. Il peut aussi être bénéfique de les associer entre eux : furosémide-spironolactone. Les digitaliques peuvent être prescrits. Les β -bloquants s'ils sont proposés (bisoprolol), doivent être utilisés avec une extrême prudence, une fois la poussée jugulée, à dose très progressive. On procède par titration, l'objectif étant de multiplier la dose minimale par 8 si la tolérance est bonne (ex. : démarrage par le bisoprolol à 1,25 mg, l'objectif étant 10 mg).

Insuffisance cardiaque chronique diastolique (insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée)

Le traitement de l'insuffisance cardiaque diastolique vise à :

- améliorer les composantes physiopathologiques du remplissage ventriculaire :
 - par diminution de la congestion veineuse (par des diurétiques, des dérivés nitrés ou des IEC),
 - par ralentissement de la fréquence cardiaque [à l'aide des β -bloquants et des inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil et diltiazem)],
 - en améliorant la compliance du ventricule (par IEC et diurétiques antialdostérone) ;
- traiter les pathologies associées (thérapeutiques électriques et antiarythmiques) ;
- traiter la cause (antihypertenseurs en cas d'origine hypertensive ou antiangoreux en cas d'origine ischémique).

Traitements des complications par troubles du rythme

Les troubles du rythme supraventriculaire (fibrillations auriculaires) et ventriculaire (fibrillations ventriculaires) sont responsables de la mortalité par mort subite. Parmi les antiarythmiques, seules les classes II (β -bloquants) et surtout III (amiodarone, sotalol) sont indiquées. Dans certains cas, ces traitements médicamenteux peuvent rentrer en concurrence avec des traitements non pharmacologiques (chirurgie par ablation ou pose d'un défibrillateur implantable).

Insuffisance cardiaque aiguë

- À pression artérielle conservée (OAP) : patient en position assise ; mise en place d'un traitement médicamenteux à base de dérivés nitrés (selon le niveau de PA) et de diurétiques de l'anse par voie IV ; hospitalisation, traitement étiologique.
- À pression artérielle effondrée : choc cardiogénique (voir chapitre 10).

Transplantation

Dans la phase terminale de l'insuffisance cardiaque quand les alternatives médicamenteuses et non pharmacologiques sont inefficaces, la transplantation cardiaque peut être envisagée. L'indication de la transplantation doit être discutée en fonction d'un certain nombre de facteurs (âge, caractère évolutif de l'insuffisance cardiaque, etc.).

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Un homme de 65 ans, ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, présente une dyspnée pour des efforts relativement intenses bien qu'assez courants. Il se plaint d'essoufflements dès qu'il doit marcher rapidement et précise avoir de la difficulté à monter plusieurs étages.

Une insuffisance cardiaque est diagnostiquée.

QUESTIONS

1. De quelle classe (selon la NYHA) s'agit-il?

- a) Classe I;
- b) Classe II;
- c) Classe III;
- d) Classe IV;
- e) Classe V.

2. Parmi les associations suivantes, lesquelles peuvent être prescrites?

- a) Captopril-vérampil-digoxine.
- b) Périndopril-furosémide.
- c) Hydrochlorothiazide-digoxine-captopril.
- d) Spironolactone-acébutolol-énalapril.
- e) Furosémide-périndopril-carvédilol.

Une thérapeutique orale, à base de furosémide (40 mg/j) et d'énalapril (20 mg/j), est prescrite chez ce patient. Alors que le bilan biologique est normal à l'entrée, le lendemain, le potassium plasmatique est à 5,3 mmol/L et la créatininémie à 170 µmol/L.

3. Parmi les alternatives suivantes, lesquelles vous paraissent possibles?

- a) Arrêter le furosémide responsable de l'hyperkaliémie et poursuivre par l'énalapril seul.
- b) Arrêter définitivement l'énalapril et poursuivre par le furosémide seul.
- c) Conserver la même posologie en furosémide, suspendre l'énalapril et, après la normalisation de la fonction rénale, reprendre le traitement par l'énalapril à faible posologie (5 mg/j), puis augmenter progressivement par la suite.
- d) Arrêter le traitement par le furosémide, poursuivre la thérapeutique par l'énalapril et, après 3 jours de traitement, réintroduire le furosémide.
- e) Ajouter au traitement une supplémentation orale de potassium.

Trois mois plus tard, le patient est hospitalisé dans un tableau de décompensation cardiaque aiguë avec détresse respiratoire majeure, tension artérielle à 140/90 mmHg, tachycardie irrégulière à 130-160/min.

4. Quelle est votre attitude thérapeutique?

- a) Repos - Oxygène nasal 6 L/min.
- b) Dérivés nitrés intraveineux.
- c) Spironolactone intraveineuse.
- d) Arrêt des β-bloquants.
- e) Digoxine 0,5 mg en IV.
- f) HBPM à dose préventive.

À distance de la phase aiguë, après une tentative vaine de régularisation de son arythmie, tout d'abord par amiodarone puis par choc électrique externe, le patient a le traitement suivant :

- association furosémide-lisinopril,
- digoxine 0,25 mg par jour,
- warfarine 2 mg par jour,
- carvedilol 6,25 mg par jour.

5. Parmi les affirmations suivantes concernant le suivi thérapeutique, lesquelles sont exactes?

- a) La détermination des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée à l'instauration du traitement et à chaque changement de posologie.
- b) La détermination des concentrations plasmatiques doit être pratiquée à l'état d'équilibre, c'est-à-dire 48 heures après l'initiation du traitement.
- c) La détermination des concentrations plasmatiques doit être faite au moment du pic plasmatique, c'est-à-dire 2 heures après la prise.
- d) La détermination des concentrations plasmatiques doit être pratiquée de préférence entre la 12^e et la 24^e heure après la prise.
- e) La zone thérapeutique de la digoxine se situe entre 0,9 et 2,2 µg/mL.
- f) L'INR cible se situe entre 3 et 4.

Un soir à 22 heures, suite à des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées, sa femme décide de l'accompagner à l'hôpital. Dans le service des urgences, il avoue que, dans un but suicidaire, il a avalé à 18 heures le contenu de sa boîte de digoxine. Le pouls est lent (30 batt./min), la pression artérielle est basse (115/80 mmHg). L'ECG indique des extrasystoles ventriculaires peu nombreuses ainsi qu'une paralysie sinusale. L'ionogramme pratiqué indique une kaliémie à 6,2 mmol/L, la digoxinémie est en attente.

6. Quel doit être le traitement?

- a) Du bicarbonate de sodium par voie parentérale pour réduire la kaliémie.
- b) De l'insuline pour réduire la kaliémie.
- c) Un remplissage vasculaire pour compenser les pertes hydriques.
- d) Un lavage gastrique.
- e) Un antiarythmique de type lidocaïne.

RÉPONSES

1. b)

- a) Classe I : dyspnée pour des efforts importants inhabituels. Le patient n'a aucune gêne dans la vie courante.
- b) Classe II : dyspnée pour des efforts importants habituels tels que la marche rapide ou en côte et la montée des escaliers (plus de 2 étages).
- c) Classe III : dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que la marche normale sur un terrain plat ou la montée des escaliers (2 étages ou moins).
- d) Classe IV : dyspnée permanente de repos.
- e) La classe V n'existe pas.
Le patient présente une insuffisance cardiaque de classe II : essoufflement à la marche rapide et difficultés à monter plusieurs étages.

2. b), e)

- Sauf contre-indication, les IEC doivent faire partie du schéma thérapeutique dans le traitement d'une insuffisance cardiaque chronique. Les diurétiques peuvent être associés et sont particulièrement indiqués en cas de rétention sodée. Les digitaliques ne sont pas indispensables mais peuvent avoir leur place en cas de troubles du rythme supraventriculaire, de cardiomégalie ou de dysfonctionnement systolique à ventricule gauche dilaté. De plus, l'utilisation d'un digitalique en deuxième intention est possible en cas de persistance des symptômes d'insuffisance cardiaque sous traitement associé IEC-diurétique.
- Parmi les β -bloquants, l'acébutolol n'est pas indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs calciques n'ont que peu d'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- a) Faux, car cette association comprend le vérapamil, qui ne doit pas être prescrit car il présente un effet inotrope négatif néfaste.
 - b) Vrai, une bithérapie IEC-diurétique est possible dans le stade II.
 - c) Faux, l'addition d'un digitalique n'est recommandée qu'en deuxième intention, si l'association IEC-diurétique est inefficace ou en cas de troubles du rythme de type supraventriculaire.
 - d) Faux, l'acébutolol n'a pas d'indication dans l'IC (seuls carvedilol, bisoprolol, métoprolol et nébivolol sont indiqués). Le recours à la spironolactone est indiqué dans le traitement de l'IC de stade III ou IV, en association avec un traitement associant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, voire un digitalique (études Rales).
 - e) Vrai. Les β -bloquants peuvent être prescrits au stade II de la NYHA. Leur introduction se fera une fois la mise en route, à bonne posologie de l'association IEC - diurétique. L'augmentation de la posologie sera progressive et prudente, selon la tolérance clinique.

3. c)

L'hyperkaémiémie justifie de suspendre l'IEC jusqu'à normalisation de la créatinine, sans pour cela suspendre le furosémide. La reprise de l'IEC se fera à dose réduite et de manière progressive.

4. a), b), e)

- a) Vrai. Le repos complet, au lit, en position demi-assise les premières heures est indispensable, ainsi que l'oxygénothérapie, au mieux au masque à haute concentration, pour augmenter la FiO_2 , sauf problème d'insuffisance respiratoire ancienne.
 - b) Vrai/Faux. Les dérivés intraveineux quoique n'ayant pas d'indication formelle dans le cas présent, sont utilisables compte tenu de la bonne tension artérielle. Parfois utilisés en bolus, ils permettent de réduire la précharge et de soulager le travail cardiaque.
 - c) Faux. La spironolactone n'est pas le diurétique de choix en situation aiguë, surtout en cas d'insuffisance rénale et de trouble du ionogramme. La préférence va au furosémide, soit en continu à la seringue électrique, soit en discontinu. En cas de résistance, on peut utiliser le bumétanide. Dans tous les cas, la surveillance du ionogramme est indispensable.
 - d) Vrai, compte tenu du tableau décrit.
 - e) Vrai. L'administration de digoxine, sous réserve d'un équilibre ionique convenable et en l'absence d'une hypoxie grave, se justifie par son effet antiarythmique et cardiotonique. L'arythmie décrite est probablement une fibrillation auriculaire, sûrement à l'origine de la décompensation actuelle.
 - f) Faux. La présence de l'arythmie décrite, l'état de décompensation cardiaque, l'alitement forcé sont autant d'indications à un traitement anticoagulant. Le trouble du rythme récent, rapide nécessite une héparine non fractionnée à dose curative, les HBPM n'ayant pas cette indication.
- ### 5. d)
- a) Faux. La détermination des concentrations plasmatiques est recommandée à l'état d'équilibre du traitement et à chaque changement de posologie mais également pour vérifier l'observance en cas de doute, en cas d'associations médicamenteuses susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la digoxine et en cas de troubles métaboliques associés (insuffisance rénale).
 - b) Faux. La détermination des concentrations plasmatiques doit effectivement se faire à l'état d'équilibre mais celui-ci n'est obtenu qu'après un minimum de 6 jours (en cas de clairance de la créatininémie de 90 mL/min) à 13 jours (en cas de clairance de la créatininémie de 5 mL/min).
 - c) Faux. La concentration plasmatique au pic (concentration maximale) n'a pas d'intérêt car il n'existe pas de relation entre la concentration maximale et l'effet thérapeutique.
 - d) Vrai. Une fois l'état d'équilibre atteint, le prélèvement pour détermination des concentrations plasmatiques

- doit être fait au moins 6 à 8 heures après administration *per os* et, idéalement, entre la 12^e et la 24^e heure après la dernière prise, moment optimal où existe une relation effet-concentration plasmatique.
- e) Faux. La zone thérapeutique de la digoxine est bien de 0,9 à 2,2 mais en nanogramme/mL (ng/mL) et non en µg/mL.
 - f) Faux. Dans cette indication l'INR cible est entre 2 et 3.
6. a), b), c)
- a) b) L'hyperkaliémie observée chez le patient est de mauvais pronostic. Habituellement, dans la phase initiale de l'intoxication aux digitaliques, la kaliémie est basse, puis peut augmenter à des valeurs supérieures à 6 mmol/L. Les traitements habituellement pratiqués dans le cas des hyperkaliémies sévères (alcalinisation par bicarbonate, insuline + glucosé pour faire entrer le potassium dans la cellule, hémodialyse) seront sans doute inefficaces dans le cas d'une hyperkaliémie survenant après intoxication massive par les digitaliques. Dans ce cas, seuls les anticorps antidigoxine (*Digidot*) sont efficaces. Ils sont réservés à des cas gravissimes dans le cas où la kaliémie est incontrôlable et que les traitements symptomatiques se sont révélés inefficaces.
 - c) Du fait des pertes hydriques et de l'hypotension, un remplissage vasculaire doit être envisagé, avec prudence cependant compte tenu de l'IC.
 - d) Le lavage gastrique doit être fait le plus tôt possible. Le délai d'hospitalisation étant de 4 heures, l'intérêt d'un lavage est trop limité comparativement au risque d'asystolie par réflexe vagal qui risque de survenir dans ce type d'intoxication. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque.
 - e) Compte tenu de la faible fréquence des troubles du rythme ventriculaire, un traitement par la lidocaïne n'est pas recommandé de façon systématique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADAMS K.F., ELLIS M.L., WILLIAMSON K.M., PATTERSON J.H. — The AHCPR clinical practice guideline for heart failure revisited. *Ann. Pharmacother.*, 1997, 31, 1197-1204.
- BOUZAMONDO A., HULOT J.-S., SANCHEZ P., LECHAT P. — Beta-blocker benefit according to severity of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2003, 5, 281-289.
- BRISTOW M., GILBERT E., ABRAHAM W. — Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*, 1999, 94, 2807-2816.
- CARROLL J.-D., LANG R.M., NEUMANN A.L., BOROW K.M., RAJFER S.I. — The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 1986, 74, 815-825.
- CIBIS INVESTIGATORS AND COMMITTEE. — A randomized trial of betablockade in heart failure. *Lancet*, 1994, 90, 1765-1773.
- CIBIS II INVESTIGATORS AND COMMITTEES. — The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) : a randomized trial. *Lancet*, 1999, 353, 9-13.
- COHEN-SOLAL A., BOURGUIN P., UZAN L. — Prise en charge de l'œdème aigu pulmonaire grave. *Rev. Prat.*, 2000, 50, 30-35.
- COHN J.N., ARCHIBALD D.G., ZIESCHE S., FRANCIOSA J.A., HARSTON W.E., TRISTANI F.E., DUNKMAN W.B., JACOBS W., FRANCIS G.S., FLOHR K.H. *et al.* — Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans administration study. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1547-1632.
- COHN J.N., FOWLER M.B., BRISTOW M.R., COLUCCI W.S., GILBERT E.M., KINHAL V., KRUEGER S.K., LEJEMTEL T., NARAHARA K.A., PACKER M. *et al.* — Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study Group. *J. Cardiac. Failure*, 1997, 3, 173-179.
- COHN J.N., JOHNSON G., ZIESCHE S., COBB F., FRANCIS G., TRISTANI F., SMITH R., DUNKMAN W.B., LOEB H., WONG M. *et al.* — A comparison of enalapril with hydralazine isorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *New Engl. J. Med.*, 1991, 325, 303-310.
- COHN J.N., ZIESCHE S., SMITH R., ANAND I., DUNKMAN W.B., LOEB H., CINTRON G., BODEN W., BARUCH L., ROCHIN P., LOSS L. — For the vasodilator heart failure trial study group. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *Circulation*, 1997, 96, 856-863.
- COLUCCI W.S., PACKER M., BRISTOW M.R., GILBERT E.M., COHN J.N., FOWLER M.B., KRUEGER S.K., HERSHBERGER R., URETSKY B.F., BOWERS J.A. *et al.* — Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*, 1996, 94, 2800-2806.
- DARGIE H.J. — Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*, 2001, 357, 1385-1390.
- DELAHAYE F., DE GEVIGNEY G. — Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque. *Ann. Cardiol. Angeiol.* (Paris), 2001, 50(1), 6-11.
- ECCLES M., FREEMANTLE N., MASON J. FOR THE NORTH OF ENGLAND ACE-INHIBITOR GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP. — North of England evidence based development project : guideline for angiotensin converting enzyme inhibitors in primary care management of adults with symptomatic heart failure. *Brit. Med. J.*, 1998, 316, 1369-1375.
- THE TASK FORCE ON ACUTE HEART FAILURE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY — Executive summary of guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 384-416.
- FLATHER M., SHIBATA M., COATS A., VAN VELDHIJSEN D., PARKHOMENKO A., BORBOLA J., COHEN-SOLAL A., DUMITRASCU D., FERRARI R., LECHAT P. *et al.* — Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 215-225.

- GESICA INVESTIGATORS. — Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet*, 1994, 344, 494-498.
- GRANGER CB, MC MURRAY JJV, YUSUF S, HELD P., MICHELSON E.L., OLOFSSON B., OSTERGREN J., PFEFFER M.A., SWEDBERG K.; CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES. — Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362, 772-776.
- THE TASK FORCE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. — Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : executive summary (update 2005). *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 1115-1140.
- HJALMARSON A., GOLDSTEIN S., FAGERBERG B., WEDEL H., WAAGSTEIN F., KJESKUS J. *et al.* — Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure : the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group., *JAMA*, 2000, 283, 10, 1295-1302.
- LEE V.C., RHEW D.C., DYLAN M., BADAMGARAV E., BRAUNSTEIN G.D., WEINGARTEN S.R. — Meta-analysis : angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann. Inter. Med.*, 2004, 141, 693-704.
- LEVY D., KENCHIAH S., LARSON M.G., BENJAMIN E.J., KUPKA M.J., HO K.K., MURABITO J.M., VASAN R.S. — Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 327, 1397-1402.
- LLOYD-JONES D.M., LARSON M.G., LEIP E.P., BEISER A., D'AGOSTINO R.B., KANNEL W.B., MURABITO J.M., VASAN R.S., BENJAMIN E.J., LEVY D.; FRAMINGHAM HEART STUDY. — Lifetime risk for developing congestive heart failure : the Framingham Heart study. *Circulation*, 2002, 106, 3068-3072.
- LORELL B.H., ISOYAMA S., GRICE W.N., WEINBERG E.O., APSTEIN C.S. — Effects of ouabain and isoproterenol on left ventricular diastolic function during low-flow ischemia in isolated, blood-perfused rabbit hearts. *Circ. Res.*, 1988, 63, 457-467.
- MC MURRAY J.J., ÖSTERGREN J., SWEDBERG K., GRANGER C.B., HELD P., MICHELSON E.L., OLOFSSON B., YUSUF S., PFEFFER M.A.; CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES. — Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362, 767-771.
- MERIT-HF STUDY GROUP. — Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *The Lancet*, 1999, 353, 2001-2007.
- MILLAIRE A. — Insuffisance cardiaque diastolique. Modalités thérapeutiques. *Arch. Mal. Cœur*, 1998, 91, 11, 1365-1369.
- MONRAD E.S., MCKAY R.G., BAIM D.S., COLUCCI W.S., FIFER M.A., HELLER G.V., ROYAL H.D., GROSSMAN W. — Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone. *Circulation*, 1984, 70, 1030-1037.
- PACKER M., GHEORGHIADU M., YOUNG J.B., COSTANTINI P.J., ADAMS K.F., CODY R.J., SMITH L.K., VAN VOORHEES L., GOURLEY L.A., JOLLY M.K. FOR THE RADIANCE STUDY. — Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure not treated with converting enzyme inhibitors. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1-7.
- PACKER M., O'CONNOR C.M., GHALI J.K., PRESSLER M.L., CARSON P.E., BELKIN R.N., MILLER A.B., NEUBERG G.W., FRID D., WERTHEIMER J.H. *et al.*; FOR THE PROSPECTIVE RANDOMIZED AMLODIPINE SURVIVAL EVALUATION STUDY GROUP (PRAISE). — Effect of amlodipine on morbidity and mortality in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1107-1114.
- PACKER M., BRISTOW M., COHN J.N., FOR THE US CARVEDILOL HEART FAILURE STUDY GROUP. — The effect of carvedilol on morbidity in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1349-1355.
- PACKER M., FOWLER M.B., ROECKER E.B., COATS A.J., KATUS H.A., KRUM H., MOHACSI P., ROULEAU J.L., TENDER M., STAIGER C. *et al.*; CARVEDILOL PROSPECTIVE RANDOMIZED CUMULATIVE SURVIVAL (COPERNICUS) STUDY GROUP. — Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 2002, 106, 2194-2199.
- PFEFFER M.A., BRAUNWALD E., MOYEL L. — Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction (the SAVE trial) after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 669-677.
- PFEFFER M.A., MCMURRAY J.J., VELASQUEZ E.J., ROULEAU J.L., KØBER L., MAGGIONI A.P., SOLOMON S.D., SWEDBERG K., VAN DE WERF F., WHITE H. *et al.*; VALSARTAN IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TRIAL INVESTIGATORS. — Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *New Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1893-1906.
- PHILLIPS C.O., WRIGHT S.M., KERN D.E., SINGA R.M., SHEPPERD S., RUBIN H.R. — Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure : a meta-analysis. *JAMA*, 2004, 291, 1358-1367.
- PIEPOLI MF, DAVOS C, FRANCIS DP, COATS AJ; EXTRAMATCH COLLABORATIVE. — Exercise training : meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Br. Med. J.*, 2004, 328, 189-192.
- PITT B., POOLE-WILSON P.A., SEGAL R.; On behalf of Elite II Investigators. — The losartan heart failure trial ELITE II. *Lancet*, 2000, 353, 1582-1587.
- PITT B., REMME W., ZANNAD F., NEATON J., MARTINEZ F., RONIKER B., BITTMAN R., HURLEY S., KLEIMAN J., GATLIN M.; EPLERONE POST-ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION HEART FAILURE EFFICACY AND SURVIVAL STUDY INVESTIGATORS. — Eplerone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1309-1321.
- SCHNETZLER B. — Insuffisance cardiaque : nouvelles stratégies de traitement. *Med Hyg*, 2001, 59, 1251-1257.
- SIMON T, MARY-KRAUSE M, FUNCK-BRENTANO C, LECHAT P, JAILLON P. — Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure : a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 552-559.
- STAUFFER C., GAASCH W.H. — Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1990, 32, 319-332.
- THE ANTIARRHYTHMICS VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATOR INVESTIGATORS (AVID). — A comparison of antiarrhythmic-

- drug therapy versus implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1576-1583.
- THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. — Effect of enalapril on mortality in severe heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 1429-1435.
- THE DIGITALIS INVESTIGATION GROUP. — The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 525-533.
- THE SOLVD INVESTIGATORS. — Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 292-302.
- THE SOLVD INVESTIGATORS. — Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 684-691.
- URETSKY B.F., YOUNG J.B., SHAHIDI F.E., YELLEN L.G., HARRISON M.C., JOLLY M.K. — On behalf of the PROVED investigative group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure : results of the PROVED trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 22, 955-962.
- ZANNAD F., ALLA F., DOUSSET B., PEREZ A., PITT B. — Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure : insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). rales Investigators. *Circulation*, 2000, 102, 22, 2700-2706.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	128
<i>Physiopathologie</i>	128
<i>Diagnostic</i>	128
<i>Épidémiologie</i>	128
Traitement de l'IDM avec sus-décalage du segment ST	129
<i>Traitement des premières 24 heures</i>	129
Reperfusion myocardique	129
Traitements pharmacologiques utilisés pour limiter l'évolution de la nécrose	133
<i>Situations particulières</i>	136
Survenue de troubles du rythme	136
IDM compliqué d'un choc cardiogénique	136
Cas du patient diabétique	136
Cas de la femme enceinte	136
Cas de la personne âgée	137
Traitement de l'infarctus du myocarde au-delà de 12 heures	137
Angioplastie secondaire suite au traitement thrombolytique	137
Intérêt des dérivés nitrés et des inhibiteurs calciques	137
Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde	138
<i>Mesures non médicamenteuses</i>	138
<i>Mesures médicamenteuses</i>	138
β-bloquants	138
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	138
Inhibiteurs calciques	138
Traitement antithrombotique	139
Hypocholestérolémiants	139
Concentrés d'acides oméga 3 poly-insaturés (Omacor)	139
Optimisation posologique	139
<i>Posologie et plan de prise</i>	139
Morphine en intraveineuse	139
Oxygénothérapie	140
Agents thrombolytiques	140
Antiagrégants plaquettaires	140
Antithrombotiques	140
β-bloquants	141
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	141
Concentrés d'acide oméga 3 polyinsaturés	141
Antiarythmiques	141
Autres	141
<i>Adaptation posologique</i>	142
Morphine	142
Antiagrégants plaquettaires	142
Héparines	142
β-bloquants	142
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	142
<i>Optimisation de l'administration</i>	142
Thrombolytiques	142
Dérivés nitrés	142
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	142
Prévention des risques majeurs	142
Prévention des effets indésirables	145
CE QU'IL FAUT RETENIR	148
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	149
Références bibliographiques	151

8

Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

Chapitre révisé pour cette édition par :

Xavier Armoiry

*Pharmacien Hôpital cardiologique Louis Pradel,
Hospices civils de Lyon France*

Xavier Dode

*Pharmacien Hôpital cardiologique Louis Pradel,
Hospices civils de Lyon France*

Éric Bonnefoy

*Praticien hospitalier, cardiologue,
Hôpital cardiologique Louis Pradel,
Hospices civils de Lyon France*

Gilles Aulagner

*Professeur de pharmacie clinique, Nancy,
Praticien hospitalier, pharmacien,
Hôpital cardiologique Louis Pradel,
Hospices civils de Lyon France*

Chapitre initialement rédigé par :

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris,
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie Paris-XI,
Châtenay-Malabry, France*

Éric François

*Praticien hospitalier, cardiologue,
Centre hospitalier de Saint-Cloud,
Saint-Cloud, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

L'infarctus du myocarde (IDM) survient quand le myocarde est sujet à une carence prolongée en oxygène, conduisant à une nécrose cellulaire irréversible (à la différence de l'angor instable). Cette carence s'observe le plus souvent suite à la constitution d'un thrombus au niveau de l'artère coronaire après rupture d'une plaque d'athérome (figure 8.1). Ce mécanisme représente la grande majorité des causes d'IDM. Dans un petit nombre de cas, un IDM peut être déclenché par un vasospasme dont la cause peut être variée (effort physique excessif, exposition violente au froid intense, cocaïne, etc.). Seul le premier mécanisme thrombotique sera traité.

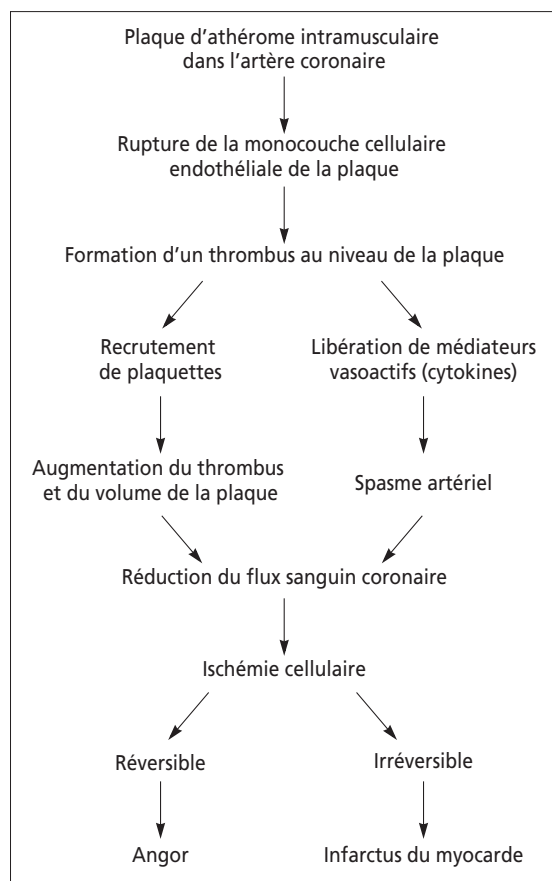


Figure 8.1. Mécanisme de formation d'un infarctus du myocarde.

La rupture d'une plaque provoque la formation d'un thrombus qui interrompt le flux sanguin et provoque un déséquilibre entre apport et besoin en oxygène qui, s'il est important et persistant, entraîne une nécrose myocardique. La conséquence de cette rupture et de ses complications cons-

titue « les syndromes coronaires aigus » de gravité croissante : angor instable, IDM sans sus-décalage du segment ST, avec sus-décalage du segment ST. En cas d'obstruction totale par le thrombus, une élévation du segment ST est observée au niveau de l'électrocardiogramme ainsi qu'une nécrose totale ou partielle de l'épaisseur de la paroi ventriculaire (IDM avec sus-décalage du segment ST).

Globalement, l'IDM peut donc se diviser en deux types de pathologies :

- infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST qui correspond habituellement à une occlusion coronaire brutale et complète ;
- infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST qui regroupe l'infarctus du myocarde rudimentaire et l'infarctus du myocarde sous-endocardique et qui correspond :
 - soit à une occlusion incomplète ou une lyse du thrombus précoce,
 - soit à des lésions coronaires sévères, qui grâce à une circulation collatérale importante, permettent de protéger le myocarde d'une nécrose.

L'IDM intéresse surtout le ventricule gauche. Une extension est possible au ventricule droit (20 à 30 % des cas) et très rarement aux oreillettes (3 à 5 % des cas).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est posé en cas :

- de douleur d'allure angineuse, rétrosternale, constrictive, en barre, irradiant dans le cou et le bras gauche, évoluant depuis plus de 30 minutes et résistante à la trinitrine sublinguale (comprimé ou pulvérisation). Il est important de noter qu'une absence de douleur peut être observée dans 15 à 25 % des cas (fréquente chez les diabétiques) ;
- et de sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme (au moins 1 à 2 mm) sur au moins deux dérivations. Une onde Q significative est parfois observée précocement et signe l'infarctus.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence annuelle de l'IDM en France est estimée entre 100 000 et 120 000 cas (Delahaye, 2001). Cette pathologie est une affection grave, source importante de décès, d'hospitalisations, de morbidité et d'invalidité précoces. Elle représente environ 45 000 décès par an en France, ce qui correspond à un peu plus d'un décès sur 8 chez l'homme et d'un sur 10 chez la femme. Dans les années 1970, la mortalité à un mois était de l'ordre de 30 à 50 %. Avec l'usage répandu des agents fibrinolytiques, de l'aspirine et des procédures d'interventions coronaires, la mortalité hospitalière à un mois a beaucoup baissé et se situe actuellement à environ 6 à 7 %. Dans la moitié des cas, le décès est dû à un trouble du rythme secondaire, le plus souvent de type fibrillation ventriculaire. Après la phase hospitalière, la mortalité est de l'ordre de 10 % pendant la première année et ensuite d'environ 5 % par an.

TRAITEMENT DE L'IDM AVEC SUS-DÉCALAGE DU SEGMENT ST

Le schéma général de prise en charge de l'IDM est présenté dans la figure 8.2.

TRAITEMENT DES PREMIÈRES 24 HEURES

Le traitement de l'infarctus du myocarde dans sa phase aiguë comprend (Van de Werf, 2003 ; Antman, 2004 ; Bassand, 2005) :

- la reperfusion myocardique :
 - interventions coronaires percutanées (ICP),
 - agents thrombolytiques,
 - aspirine ($\pm$ héparine) ;
- la limitation de l'évolution de la nécrose :
 - β -bloquants en IV,

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- statines ;
- le traitement de la douleur, de l'essoufflement et de l'anxiété.

Reperfusion myocardique

Environ un tiers des patients développeront une recanalisation spontanée de l'artère obstruée dans les 12 à 24 heures. Malgré tout, pour augmenter les chances de sauvegarde myocardique et pour accélérer le processus de reperfusion, les techniques de reperfusion (ICP ou thrombolyse) sont pratiquées.

► Interventions coronaires percutanées

• Description

Les ICP se réfèrent à un ensemble de procédures invasives dont l'objectif est d'améliorer le flux sanguin du myocarde par l'intermédiaire d'une recanalisation des artères

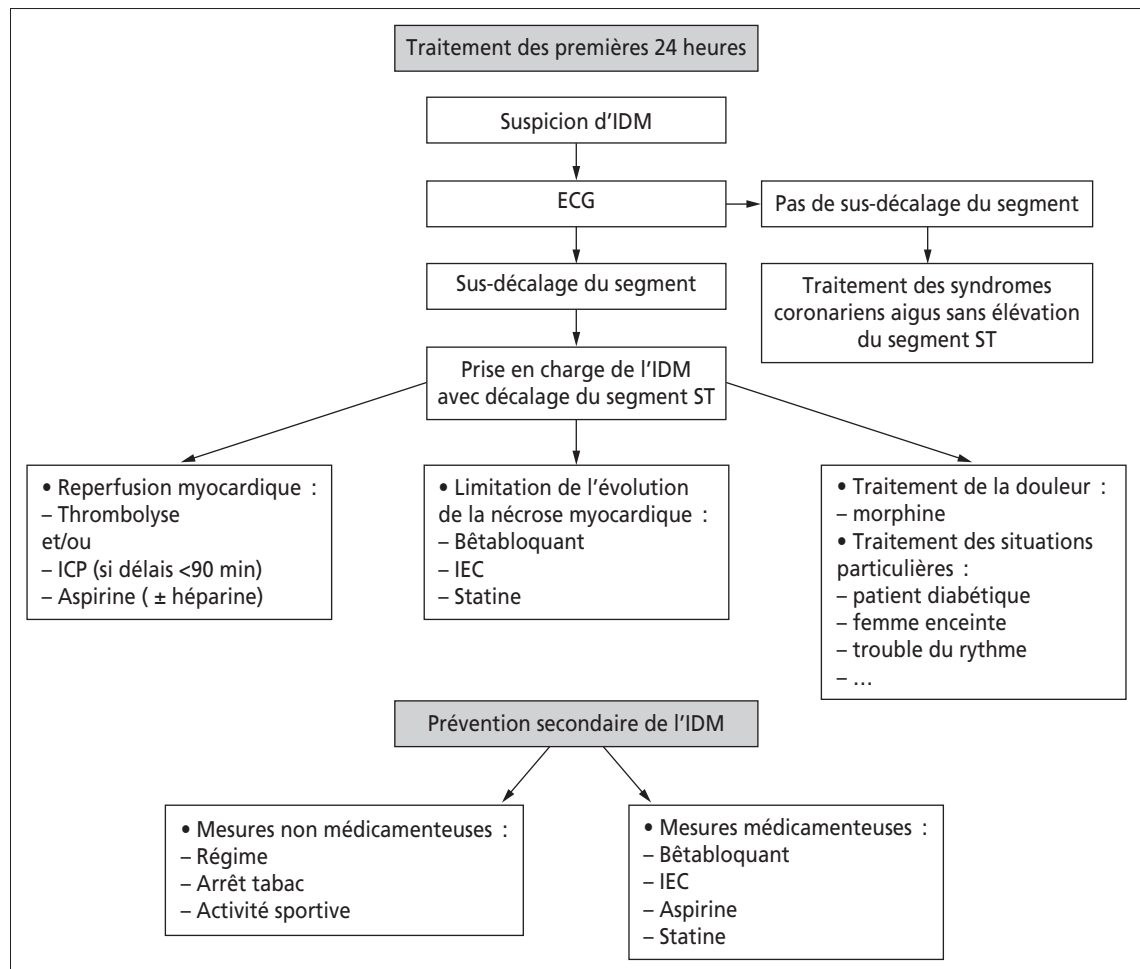


Figure 8.2. Schéma général du traitement de l'IDM.

coronaires lésées (Montalescot, 2004). La première d'entre elles est la technique d'**angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP)**, réalisée pour la première fois en 1977. Cette technique est maintenant fréquemment pratiquée en cas d'angors stable ou instable et d'infarctus du myocarde (Landau, 1994). L'ACTP nécessite une hospitalisation de l'ordre de 1 à 3 jours.

L'accès vasculaire se fait habituellement au niveau de l'artère fémorale. Il peut aussi se faire par voie axillaire, humérale ou radiale. Une sonde de coronarographie dont le diamètre doit permettre au ballonnet de coulisser est introduite. La coronarographie permet initialement d'évaluer la zone sténosée. Une fois le ballonnet positionné au niveau de la sténose, celui-ci est gonflé 1 à 2 min à 6 à 16 atm. Le gonflement du ballonnet permet l'élargissement de la lumière en impactant la plaque d'athérome dans la paroi vasculaire et, de ce fait, l'augmentation du flux sanguin antérograde. Le succès primaire de l'angioplastie est actuellement de l'ordre de 98 %. Néanmoins les récurrences, appelées « resténoses », qui suivent au cours des 6 premiers mois dans 30 à 40 % des cas, limitent l'efficacité de ces techniques.

À côté de cette technique d'ACTP simple, d'autres méthodes existent :

- **pose de stents (endoprothèses vasculaires) :** ces endoprothèses vasculaires sont des petits ressorts métalliques et semblent diminuer le taux de resténose en agissant à la fois en phase aiguë mais aussi en phase chronique en diminuant le remodelage constrictif de l'artère. Ils sont actuellement d'usage très courant et ont transformé la sécurité des procédures d'angioplastie. La pose de stent enrobé de substances pharmacologiques semble prometteuse. Les endoprothèses recouvertes de sirolimus donnent des résultats exceptionnels à 2 ans de suivi (0 % de resténose *versus* 26 % dans le groupe témoin, étude RAVEL, Fajadet, 2005). Récemment, une nouvelle technique dite de pose directe de stent ou « direct stenting » a émergé et consiste en l'implantation d'un stent sans pré-dilatation par un ballonnet ;
- **techniques chirurgicales :** la chirurgie cardiaque est rarement utilisée en phase aiguë de l'infarctus sauf en cas de :
 - rupture septale avec communication interventriculaire ou rupture cardiaque en péricarde cloisonné,
 - insuffisance mitrale sévère,
 - choc cardiogénique avec nécessité de pose d'une assistance circulatoire (contre-pulsion aortique, cœur artificiel en attente de greffe cardiaque),
 - lésions tritronculaires sévères et atteinte du tronc commun de la coronaire gauche.

La chirurgie cardiaque est différée au moins à la deuxième semaine et le plus souvent après un mois en l'absence d'urgence.

• Recommandations

Le choix entre les agents thrombolytiques et les techniques d'angioplastie transluminale doit bien souvent se faire en période préhospitalière. Les études comparatives

ont montré que l'ICP était plus efficace que la thrombolyse en terme de reperfusion. Une ICP est préférée quand elle est réalisable dans des délais et des conditions raisonnables.

En pratique, l'ICP est considérée comme l'option thérapeutique de choix quand la procédure peut être réalisée dans les **90 min après le premier contact médical**. De récentes données suggèrent même que l'ICP reste supérieure à la fibrinolyse jusqu'à 110 min (Betriu, 2005).

Par ailleurs, la Société européenne de cardiologie considère qu'une ICP est l'option de choix :

- en cas de choc cardiogénique ;
- chez les patients présentant une contre-indication à l'utilisation des agents thrombolytiques.

Elle précise également que seuls les hôpitaux spécialement équipés et entraînés à cette technique peuvent l'utiliser en routine. Le taux de mortalité des patients bénéficiant d'une ICP est en effet plus bas dans les centres où des procédures sont réalisées en grand nombre (Canto, 2000).

À efficacité équivalente, l'étude CAPTIM révèle que le coût global d'une angioplastie est inférieur à celui d'une prise en charge par thrombolyse préhospitalière (Bonnefoy, 2002 ; Machecourt, 2005).

En cas de procédure d'ICP retardée, l'utilisation de ténecteplase avant l'ICP n'est pas associée à un meilleur résultat et est responsable d'une majoration des effets indésirables par rapport à l'ICP seule (ASSENT4-PCI, 2006).

Parmi les procédures d'ICP, plusieurs études ont comparé l'ACTP à la pose de stent. L'étude pilote STENT PAMI a montré que l'implantation de stent en routine était associée à un taux de survie sans resténose favorable (Stone, 1999). D'autres études ont montré l'avantage de la pose de stent sur ballonnet par rapport à l'angioplastie, notamment en termes de diminution des complications (Montalescot, 2004). Quant à la technique de pose directe de stent, des essais comparatifs *versus* pose conventionnelle ont montré un avantage en faveur de cette nouvelle technique en termes d'efficacité de la reperfusion myocardique (Loubeyre, 2002).

Certains auteurs recommandent fortement la pose de stent pour la reperfusion myocardique et si possible la pose directe de stent (Montalescot, 2004).

► Agents thrombolytiques

• Mode d'action

Physiologiquement, la thrombolyse se fait grâce à la plasmine qui dissout le caillot de fibrine. La plasmine est une protéase, synthétisée à partir du plasminogène.

Les agents thrombolytiques dissolvent les thrombi pathologiques ainsi que les dépôts de fibrine :

- le **TNK-PA** ou ténecteplase (*Métalyse*) présente une modification de 3 acides aminés (thréonine, asparagine et lysine ; TNK étant les initiales internationales de ces 3 acides aminés) par rapport au t-PA endogène. Cette modification entraîne un allongement de la demi-vie permettant une administration unique en bolus ;

8. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

- le **rt-PA** (*recombinant tissue Plasminogen Activator*) ou altéplase (*Actilyse*) est une protéase qui se lie à la fibrine sur un reste lysine du site aminé terminal et active ainsi le plasminogène ;
- le **r-PA** (*recombinant Plasminogen Activator*) ou rétéplase (*Rapilysin*) est produit à partir de souches d'*Escherichia coli* et présente un mécanisme d'action similaire au t-PA ;
- la **streptokinase** (*Streptase*) (obtenue à partir de souches de *Streptococcus*) forme un complexe avec le plasminogène et active ainsi la formation de plasmine. Cette molécule est aujourd'hui pratiquement abandonnée en raison de sa forte immunogénicité.

• Recommandations

Si la décision est d'entreprendre une thrombolyse médicamenteuse, celle-ci doit être faite le plus tôt possible avant le transfert en hôpital (*Fibrinolytic Therapy Trialists' collaborative Group*, 1994).

Compte tenu du bénéfice évident d'une thrombolyse précoce quand celle-ci a été décidée, elle doit être effectuée :

- soit au domicile du patient ;
- soit après transport rapide au service des urgences.

Actuellement, il est reconnu que les thrombolytiques doivent être utilisés chez les patients présentant un IDM avec une élévation du segment ST et dont le délai entre l'intervention et la survenue de l'IDM est inférieur à 12 heures. Le bénéfice d'une thérapeutique par les thrombolytiques est réel en cas d'IDM peu grave tant que les facteurs de

risque d'hémorragie intracrânienne sont absents (Arnold, 1995).

Les critères de choix entre les différents antithrombolytiques reposent sur un grand nombre d'études comparatives (Yusuf, 1996) (tableau 8.1).

Les essais GISSI-2 et ISIS-3 n'avaient pas montré de différences en termes de mortalité entre streptokinase et t-PA. Cependant, l'essai comparant t-PA accéléré et streptokinase a montré une supériorité en termes de mortalité au prix cependant de chocs hémorragiques plus fréquents. Le double bolus de rétéplase n'offre pas d'avantage sur t-PA accéléré excepté en termes de facilité d'administration. Le ténecteplase présente une efficacité identique par rapport à rt-PA accéléré en termes de mortalité. En revanche, la tolérance hémorragique semble meilleure avec le ténecteplase (ASSENT II, 1999). De même, le ténecteplase a l'avantage d'être administrable en bolus unique.

Au final, le choix d'un agent fibrinolytique dépend d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, des modalités d'administration et du coût compte tenu des différences non négligeables entre les médicaments. En pratique, le ténecteplase est la molécule parmi les plus utilisées au sein de la classe.

En cas de signes de réocclusion avec persistance d'une élévation du segment ST, un agent fibrinolytique peut être réadministré dans la mesure où il n'est pas possible de réaliser une ACTP (Barbash, 2001). Le risque hémorragique doit être cependant pris en compte. La streptokinase ne peut pas être utilisée en raison de la formation d'anticorps pouvant diminuer son activité.

Tableau 8.1. Différents thrombolytiques utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Études	Comparaisons	Nombre de patients	Délais après symptômes	Conclusions
GISSI-2	SK/t-PA	20 381	< 6 h	DNS en mortalité hospitalière
ISIS-3	SK/t-PA/anistréplase	41 299	< 6 h	DNS sur la période 0-35 jours
GUSTO-I	SK + héparine SC SK + héparine IV t-PA accéléré* + héparine IV SK + t-PA accéléré* + héparine IV	41 000	< 6 h	t-PA accéléré > SK en termes de mortalité (bien que le taux de choc hémorragique soit plus important avec t-PA)
INJECT, 1995	réteplase 2 bolus de 10 MU à 30 min d'intervalle/ SK 1,5 MU sur 60 min	6 010		Différence non significative entre les deux groupes en mortalité hospitalière, sur la période 0-35 jours et à 6 mois
RAPID-I	t-PA (100 mg sur 3 h)/réteplase (15 MU)/ réteplase (10 +5 MU)/réteplase (10 +10 MU)	606	< 6 h	Supériorité du protocole réteplase double bolus 10MU (mais t-PA non accéléré dans cette étude)
RAPID-II	réteplase/t-PA accéléré*	324	< 12 h	DNS en mortalité sur 35 jours et en incidence de saignements
GUSTO-III	réteplase/t-PA accéléré*	15 060	< 6 h	Efficacité clinique et sécurité d'emploi identiques ; pas de différence de mortalité à 24 h et 30 j
ASSENT II	ténecteplase : t-PA	16 949	< 6 h	Efficacité clinique identique en terme de mortalité à 30 j. Facilité d'emploi de la ténecteplase.

*t-PA : altéplase t-PA accéléré : bolus de 15 mg, puis perfusion de 0,75 mg/kg sur 30 min, suivie d'une perfusion de 0,5 mg/kg sur 60 min.

► **Antiagrégants plaquettaires et agents antithrombotiques**

• **Antiagrégants plaquettaires**

Aspirine. — Elle provoque une acétylation du site actif de la cyclo-oxygénase des plaquettes et inhibe ainsi la synthèse de thromboxane A2 impliquée dans les mécanismes d'agrégation plaquettaire. Toutefois, ce mécanisme n'explique que partiellement les propriétés antithrombotiques mal cernées de l'aspirine.

Dipyridamole. — Il interfère avec la fonction plaquettaire en inhibant la phosphodiesterase.

Thiénopyridines: clopidogrel (*Plavix*) et ticlopidine (*Ticlid*) — Elles s'opposent à l'agrégation plaquettaire en inhibant la liaison ADP-dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire. Le prasugrel, une nouvelle thiénopyridine, est en cours de développement : son efficacité serait supérieure à celle du clopidogrel sur l'inhibition plaquettaire induite par l'ADP.

Antagonistes de récepteurs GPIIb/IIIa. — Ils se fixent sur les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa, récepteurs de la famille des intégrines et empêchent ainsi la fixation des macromolécules adhésives circulantes (comme le fibrinogène et le facteur Willebrand). Ils inhibent ainsi l'agrégation plaquettaire et donc la formation du thrombus d'origine plaquettaire. Les anti-GPIIb/IIIa sont présentés dans le tableau 8.2.

• **Agents antithrombotiques**

Les héparines (standard et de bas poids moléculaire).

— L'activité de l'héparine aux concentrations thérapeutiques résulte de la combinaison de plusieurs mécanismes :

- liaison à l'antithrombine III et formation d'un complexe héparine-antithrombine III qui inactive plusieurs facteurs de la coagulation ;
- liaison aux plaquettes et inhibition de ces dernières.

Fondaparinux (*Arixtra*). — L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du facteur Xa par l'antithrombine III (antithrombine). L'inhibition du facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus.

Bivalirudine (*Angiox*). — Il s'agit d'un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine utilisé comme anticoagulant dans les interventions coronaires percutanées.

• **Recommandations**

Utilisation des antiagrégants plaquettaires

L'efficacité de l'aspirine dans l'IDM n'est plus discutée et a été mise en évidence par l'étude ISIS-2 (17 000 patients) (ISIS-2, 1988). Le bénéfice a été estimé à 20 vies gagnées sur 1 000 patients traités et ce bénéfice s'ajoute à celui obtenu par la thrombolyse.

L'administration d'aspirine doit être entreprise en phase aiguë préhospitalière par voie IV, quels que soient l'état hémodynamique et la localisation de l'IDM, puis doit être poursuivie en postinfarctus, sauf contre-indication majeure. L'aspirine doit être utilisée en première intention chez tous les patients à l'exception de ceux présentant une fibrillation atriale chez lesquels les dérivés coumariniques semblent apporter une meilleure protection (Opie, 1997). Concernant le clopidogrel, l'étude CLARITY a inclus plus de 3 400 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé (Sabatine, 2005). Les patients ont reçu du clopidogrel ou un placebo en association pour les 2 groupes à l'aspirine et à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Il a été observé une réduction du risque absolu (décès ou récurrence d'IDM) de 6,7 % et du risque relatif de 36 % en faveur du clopidogrel. Le clopidogrel dispose à ce jour d'une autorisation de mise sur le marché dans cette situation, la durée de traitement doit être au minimum de 4 semaines.

Des essais de phase III sont en cours pour comparer le prasugrel au clopidogrel dans les procédures d'intervention coronaire percutanée en association à l'aspirine ± anti-GPIIb/IIIa.

Concernant les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, les résultats de l'étude GUSTO-IV ACS, réalisée chez des patients à faible risque, indiquent qu'un traitement par l'abciximab n'apporte pas de bénéfice par rapport au traitement standard chez les patients en syndrome coronaire aigu non candidats à la revascularisation coronaire précoce (Vogt, 2001).

Tableau 8.2. Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

DCI	Nom commercial	Présentations	Indications
abciximab	Réopro	sol. inj. IV 10 mg	Intervention coronaire percutanée : prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie, athérectomie, pose de stent). Prévention d'un IDM en cas d'angor instable.
tirofiban	Agrastat	sol pour perfusion à 0,05 mg/mL et 0,25 mg/mL	Prévention d'un IDM précoce chez des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans sus-décalage du segment ST.
eptifibatide	Intégrilin	sol inj à 0,75 et 2 mg/mL	Prévention d'un IDM précoce chez des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans sus-décalage du segment ST.

Utilisation d'agents antithrombotiques

Héparine en intraveineux

Les études GISSI-2 et ISIS-3, ainsi qu'une méta-analyse (Mahaffey, 1996) n'ont pas montré de bénéfice de l'utilisation d'héparine IV. L'utilisation de l'héparine dans l'IDM a toujours été un sujet de controverse. L'*American College of Cardiology* recommanda en 1990 l'association de l'héparine en IV simultanément ou juste après la thérapeutique thrombolytique afin de maintenir un temps de thromboplastine activé à 1,5 à 2 fois le contrôle pendant 24 à 72 heures. Deux indications peuvent alors être envisagées.

En cas de thrombolyse par le t-PA ou la rétéplase. —

L'intérêt de l'héparine dans le cas de la thrombolyse est de limiter la réocclusion pouvant survenir au niveau de l'artère coronaire reperméabilisée par la thrombolyse. D'après les récents essais, il semble maintenant recommandé d'utiliser l'héparine IV en cas d'utilisation de t-PA et de rétéplase. L'héparine ne semble pas nécessaire en cas d'utilisation de streptokinase du fait de la fibrinolyse importante obtenue avec ce médicament (Metz, 1996). Toutefois, certains cliniciens considèrent que l'héparine peut être coprescrite avec la streptokinase dans certaines conditions extrêmes comme un infarctus antérieur sévère ou en cas de fibrillation atriale.

En prévention des complications thromboemboliques chez les patients ne recevant pas de thrombolyse, en particulier en cas d'infarctus du myocarde antérieur.

— Chez ces patients, la surface du myocarde impliquée est plus importante que dans le cas d'un IDM inférieur et le risque de thrombose dans le ventricule gauche est plus élevé. Dans ce cas, une héparinothérapie peut être justifiée et suivie d'un traitement par les anticoagulants oraux.

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

En association avec un agent fibrinolytique, des essais cliniques ont montré que l'utilisation d'énoxaparine ou daltéparine était associée à un taux de réocclusion moins élevé qu'avec l'héparine standard (HS) (Van de Werf, 2003). L'étude ASSENT-3 a montré que l'association énoxaparine – TNK était supérieure à HS – TNK en terme de risque de récurrence d'infarctus ou d'ischémie réfractaire sans différence sur l'incidence des hémorragies intracrâniennes. La mortalité à 30 jours tendait également à être inférieure dans le bras énoxaparine. L'étude ASSENT-3 plus, dans laquelle l'énoxaparine était administrée en milieu préhospitalier a mis en évidence un excès d'hémorragies intracrâniennes chez les patients de plus de 75 ans. Récemment, l'étude Extract a comparé l'énoxaparine à l'HS en traitement anticoagulant associé à une reperfusion par fibrinolyse (Antman, 2006). Le traitement par énoxaparine a été supérieur notamment en termes de récurrence d'IDM mais était associé à un risque hémorragique plus important.

Cas du fondaparinux

Le fondaparinux a été évalué dans l'étude OASIS 6 chez des patients présentant un IDM (Yussuf, 2006). Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du fondaparinux (maximum 8 jours), soit l'héparine non fractionnée pendant 2 jours puis un placebo (maximum 6 jours), soit

un placebo (patients présentant une contre-indication à l'héparine). Les résultats montrent que le fondaparinux réduit le taux de mortalité et de récurrence sans augmentation des complications hémorragiques. Dans le cas des patients qui ont bénéficié d'une angioplastie primaire, le fondaparinux n'a pas montré d'efficacité significativement supérieure. Par ailleurs, il est à noter l'absence de données comparatives *versus* héparine de bas poids moléculaire dans l'IDM avec sus-décalage du segment ST.

Association antiagrégants + antithrombotique

L'ACTP nécessite une prémédication : l'héparine standard est administrée en intracoronaire à la dose de 30 à 100 UI/kg afin d'éviter une thrombose artérielle. L'abciximab peut être également associé à l'aspirine et l'héparine (cette dernière étant alors administrée à raison de 70 UI/kg). L'association aspirine - héparine - abciximab est indiquée dans la prévention des complications cardiaques ischémiques chez des patients à haut risque subissant une ACTP. Récemment, un inhibiteur direct de la thrombine, la bivalirudine, a été évalué comme anticoagulant dans les interventions coronaires percutanées en comparaison de l'héparine non fractionnée (Lincoff, 2003). Un anti-GPIIb/IIIa était éventuellement associé dans les deux bras. L'efficacité a été identique dans les deux études mais l'incidence des saignements a été inférieure dans le bras bivalirudine. Cependant, les conditions expérimentales de cette étude américaine ne semblent pas transposables à la pratique française. Ce médicament peut constituer une alternative à l'héparine standard en cas d'antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

Association fibrinolytique

+ antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa

Plusieurs études ont montré l'avantage d'une association fibrinolytique + antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa avec une augmentation d'efficacité sans augmentation des complications hémorragiques (Étude TIMI 14, Cannon, 2000; SPEED Group, 2000). Les résultats de l'essai GUSTO V suggèrent cependant une augmentation du risque d'hémorragies non cérébrales chez les patients âgés en cas d'association d'agent fibrinolytique avec un anti-GPIIb/IIIa. En l'absence de données complémentaires, la Société européenne de cardiologie ne recommande pas ce type d'association.

Traitements pharmacologiques utilisés pour limiter l'évolution de la nécrose

► β-bloquants en intraveineux

Différents mécanismes peuvent expliquer l'effet bénéfique des β-bloquants sur la réduction de l'étendue de la nécrose tissulaire myocardique :

1. réduction de la consommation d'oxygène par le myocarde ;
2. diminution de la fréquence cardiaque ; réduction du taux de catécholamines et de leurs effets arythmogènes ;
3. diminution du risque de fibrillation ventriculaire.

D'autres effets pourraient intervenir comme une inhibition des plaquettes et une activité antithrombotique directe.

Les différents β -bloquants indiqués dans le traitement de l'IDM figurent dans le tableau 8.3.

En phase hospitalière, les β -bloquants utilisés par voie IV dans la phase aiguë de l'IDM ont montré une efficacité certaine. Il est préférable d'utiliser un β -bloquant dénué d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) (aténolol, métoprolol), bien que des études aient montré l'efficacité de β -bloquants à activité sympathomimétique intrinsèque, comme l'acébutolol (Boissel, 1990). Toutefois, dans le cas d'infarctus à risque faible, le bénéfice est moins net.

En pratique, l'indication d'un traitement par β -bloquants semble pertinente dans la phase aiguë de l'infarctus chez les patients présentant une tachycardie, une hypertension ou une douleur non soulagée par les opioïdes.

Dans ce cas, l'esmolol (*Brévilbloc*) est préféré du fait de sa demi-vie courte, initialement en bolus (0,5 mg/kg) suivi éventuellement d'une perfusion (Bonnet, 1997). Dans la plupart des cas, un β -bloquant *per os* peut être suffisant.

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent la production d'angiotensine II et, de ce fait, réduisent la tension dans la paroi du ventricule gauche par diminution de la précharge et de la postcharge. La tension intramyocardique et la consommation d'oxygène sont ainsi réduites. Ils permettent une diminution du « remodelage » ventriculaire post-IDM. Leur action est reconnue dans les infarctus étendus et plutôt de territoire antérieur.

Les différents inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans le traitement de l'IDM figurent dans le tableau 8.4.

Les IEC ont été étudiés très récemment chez des patients bénéficiant de la meilleure stratégie thérapeutique connue à ce jour et dans les 24 à 36 heures suivant les symptômes. Ces agents ont montré une efficacité en réduisant le taux de mortalité, en particulier dans les tout premiers jours suivant la survenue des symptômes (Maggioni, 1997). Plusieurs études ont montré un bénéfice avec des traitements par les IEC durant de 4 semaines à 5 ans (GISSI-3, ISIS-4, SAVE, AIRE, SMILE, TRACE).

Tableau 8.3. β -bloquants indiqués dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

DCI	Nom commercial	Formes galéniques	Indications
métoprolol	<i>Seloken</i>	Comprimé 100 mg et 200 mg LP Comprimé à 100 mg	IDM en phase aiguë en relais de la forme injectable Traitement au long cours après IDM
	<i>Lopressor</i>	Comprimé 100 mg et 200 mg LP Comprimé à 100 mg	IDM en phase aiguë en relais de la forme injectable Traitement au long cours après IDM
acébutolol	<i>Sectral</i> <i>Aténolol MSD</i> <i>Bétatop Gé</i>	Comprimé 200 mg Comprimé à 100 mg Comprimé à 100 mg	Traitement au long cours après IDM
aténolol	<i>Ténormine</i>	Comprimé 100 mg	IDM en phase aiguë en relais de la forme injectable
		Solution injectable IV 5 mg	IDM en phase aiguë avant la 12 ^e heure
propranolol	<i>Avlocardyl</i> <i>Propranolol RTP</i>	Comprimé à 40 mg, LP 160 mg Comprimé à 40 mg, LP 80 et 160 mg	Traitement au long cours après IDM
timolol	<i>Timacor</i>	Comprimé à 10 mg	Traitement au long cours après IDM

Tableau 8.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

DCI	Nom commercial	Formes galéniques	Indications
captopril	<i>Lopril, Captolane</i> <i>et génériques</i>	Comprimé à 25 et 50 mg	- IDM dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamiquement stable - Postinfarctus en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche et absence d'insuffisance cardiaque
lisinopril	<i>Prinivil, Zestril</i> <i>et génériques</i>	Comprimé à 5 et 20 mg	IDM dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamiquement stable
ramipril	<i>Triatec</i> <i>et génériques</i>	Comprimé à 1,25; 2,5 5 et 10 mg	Post infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque transitoire ou persistante
trandolapril	<i>Odrik</i>	Gélule à 0,5; 2 et 4 mg	Post infarctus du myocarde : prévention secondaire après IDM avec dysfonctionnement ventriculaire gauche avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque
zofénopril	<i>Zofénil</i>	Comprimé à 15 et 30 mg	IDM dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamiquement stable avec ou sans signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque

L'efficacité des IEC réside vraisemblablement dans l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Si leur efficacité dans la phase aiguë de l'IDM semble maintenant admise, la question du type de patients à traiter et de la durée de ce traitement par les IEC reste encore posée. Compte tenu des résultats obtenus lors de ces études, deux stratégies raisonnables sont possibles : donner systématiquement des IEC à tous les patients en phase aiguë de l'IDM sur une courte période (4 à 5 semaines), ou ne traiter à long terme (3 à 5 ans) que les patients en phase aiguë d'IDM présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque (Torp-Pedersen, 1997).

► Statines

L'effet cardioprotecteur précoce des statines a été montré sur des modèles expérimentaux d'ischémie et de reperfusion. Des données issues de registres nationaux ont montré que l'utilisation d'une statine dans les premières 24 heures d'un IDM était associée à une diminution des complications précoces et de la mortalité hospitalière (Fonarow, 2005). En pratique, les statines doivent être proposées dès la phase aiguë de l'IDM. Leur utilisation sera abordée de façon plus détaillée dans la partie « prévention secondaire de l'IDM ». Traitement de la douleur, de l'essoufflement et de l'anxiété La douleur doit être traitée, le plus tôt possible, pour :

- soulager le patient ;
- éviter la réponse adrénérergique qu'elle provoque ;

- éviter l'augmentation de consommation d'oxygène par le myocarde qui est délétère dans le cas de l'IDM.

La morphine, en plus de son action antalgique, réduit les besoins en oxygène en diminuant les résistances vasculaires périphériques ainsi que le taux de catécholamines circulantes. La morphine par voie IV est la thérapeutique antalgique de choix dans l'IDM. Des analgésiques non morphiniques peuvent également être utilisés (dérivés de la noramidopyrine) par voie IV lorsque l'on craint les effets indésirables des morphiniques (notamment le réflexe vagal).

Dans la mesure où la douleur survenant lors d'un IDM est liée à l'ischémie, toute thérapeutique luttant contre cette ischémie et améliorant, de ce fait, le rapport apport/besoin en oxygène aura également un effet analgésique.

Les patients souffrant d'IDM sont le plus souvent modérément hypoxémiques et l'administration d'oxygène est recommandée. Cette oxygénothérapie est particulièrement bénéfique si le patient souffre, en plus, d'œdème aigu du poumon ou d'insuffisance cardiaque. L'oxygène présente, de plus, l'avantage d'être antalgique sur la douleur ischémique. L'anxiété est une réponse naturelle à la douleur et au contexte de l'attaque cardiaque. Il est primordial de rassurer les patients et leur entourage. Dans le cas où l'anxiété est très marquée, un anxiolytique peut éventuellement être proposé. Les différents niveaux d'action des médicaments précités figurent sur la figure 8.3.

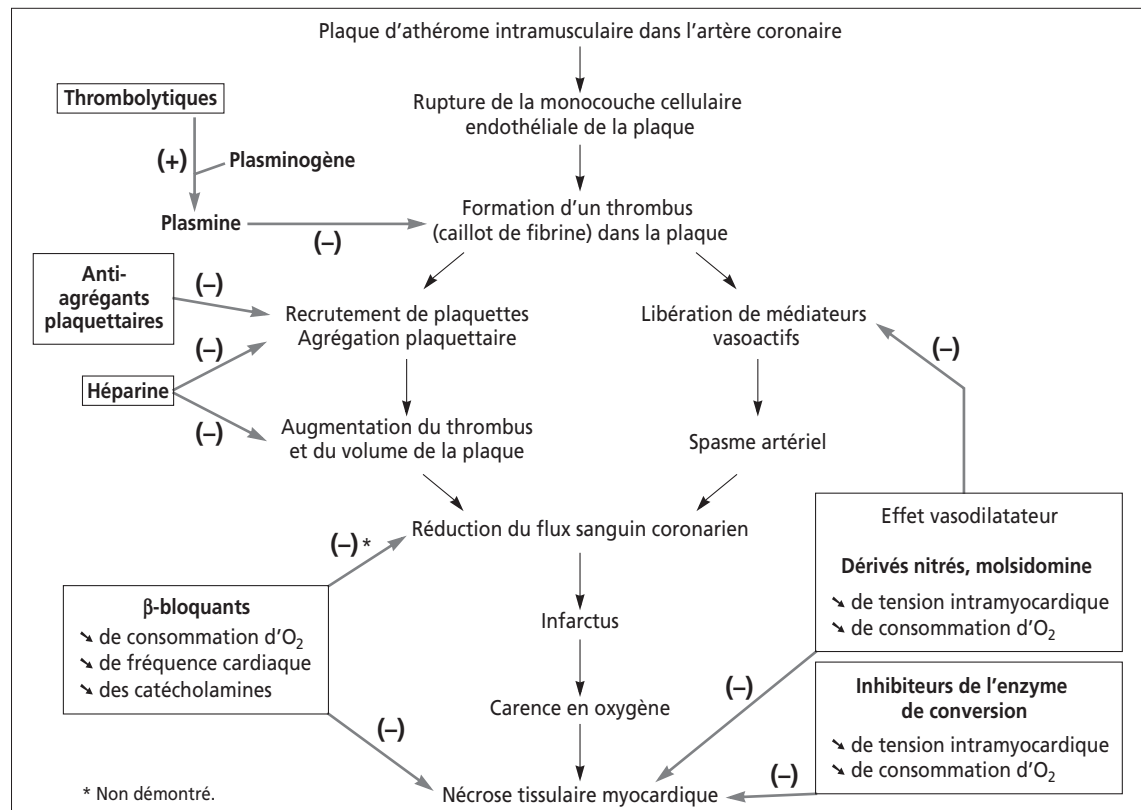


Figure 8.3. Niveaux d'action potentielle des médicaments dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Survenue de troubles du rythme

Lidocaïne. — La lidocaïne est utilisée en cas de survenue d'arythmies ventriculaires chez le patient souffrant d'IDM en phase aiguë. Il a été montré que la lidocaïne réduisait l'incidence des fibrillations ventriculaires dans la phase aiguë de l'IDM. Cependant, ce médicament augmente de façon significative le risque d'asystolie (Van de Werf, 2003). Une méta-analyse de 14 essais cliniques a montré une mortalité plus élevée, mais non significative, chez les patients ayant reçu de la lidocaïne par rapport au contrôle (McMahon, 1988). L'usage prophylactique de ce médicament n'est pas aujourd'hui recommandé.

Amiodarone (antiarythmique de classe III). — Les études AMIAT et CAMIAT ont montré que l'amiodarone était efficace sur les arythmies ventriculaires postinfarctus du fait de propriétés anticalciques et β -bloquantes (Jafri, 1998; Kennedy 1997, *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators*, 1997).

β -bloquants. — Les β -bloquants sont efficaces également du fait de leurs propriétés antiarythmiques.

Magnésium. — Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'hypothétique mécanisme d'action du magnésium dans l'IDM : effet inhibiteur calcique ; vasodilatation coronaire et systémique, inhibition des plaquettes et effet antiarythmique. L'étude ISIS-4 n'a pas montré de bénéfice avec le magnésium (ISIS-4, 1995) qui n'a donc plus d'indication à la phase aiguë de l'IDM.

IDM compliqué d'un choc cardiogénique

La thrombolyse ne semble pas recommandée en raison d'une baisse d'activité des thrombolytiques du fait du choc cardiogénique et de la baisse de perfusion coronaire consécutive (Quilici, 2000). Dans ce cas, l'angioplastie est préférentiellement indiquée et la thrombolyse ne doit être envisagée qu'en cas de délai de réalisation d'angioplastie excédant 1 heure et comme solution d'attente. Les endoprothèses sont également conseillées ainsi que la prescription d'anti-GPIIb/IIIa pour prévenir les phénomènes microemboliques et les complications thrombotiques. Globalement, le pronostic reste mauvais. Enfin, l'utilisation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique (CPIA) devrait être systématique (voir chapitre 10 « Traitement du choc »).

Cas du patient diabétique

Un quart des patients atteints d'un IDM est diabétique. Les patients diabétiques sont susceptibles de présenter des symptômes atypiques et des complications à type d'insuffisance cardiaque. En comparaison de la population non diabétique, la mortalité suite à un IDM est doublée (Van de Werf, 2003). Il n'y a pas de contre-indication à la fibrinolyse même en présence d'une rétinopathie diabétique. Par ailleurs, l'efficacité d'un traitement par β -bloquants et IEC semble plus marquée que chez les

patients non diabétiques (Zuanetti, 1997). La phase aiguë de l'IDM est souvent caractérisée par une détérioration du contrôle métabolique et l'hyperglycémie est un facteur prédictif de taux de mortalité plus élevé. L'étude DIGAMI a montré qu'un contrôle étroit de la glycémie par insulinothérapie administrée en perfusion durant l'hospitalisation puis par plusieurs injections sous-cutanées quotidiennes en ambulatoire, réduisait la mortalité à long terme chez les patients présentant un DNID (Malmberg, 1995).

Cas de la femme enceinte

La fréquence des IDM pendant la grossesse est estimée à 1/100 000. Elle est plus importante durant le troisième trimestre de la grossesse et au-delà de 33 ans. Différents phénomènes interviennent durant la grossesse et peuvent augmenter le risque de thrombose :

- la diminution de la libération de t-PA physiologique ;
- l'augmentation du taux d'inhibiteur physiologique de t-PA ;
- la modification du taux de facteurs de la coagulation.

De plus, les augmentations de volémie et de rythme cardiaque observées pendant la grossesse accroissent notablement les besoins myocardiques en oxygène.

En cas de survenue d'IDM durant une grossesse, la patiente doit être hospitalisée dans une unité de soins intensifs susceptible d'assurer un suivi de la mère et du fœtus.

Le traitement est semblable au traitement classique en respectant certaines considérations (Roth, 1996).

► Morphine

Elle passe la barrière placentaire, n'est pas tératogène mais est susceptible d'entraîner une dépression respiratoire néonatale si l'administration est proche de l'accouchement.

► Thrombolytiques

L'expérience de cette classe médicamenteuse chez la femme enceinte est assez limitée. La streptokinase et le t-PA ne passent pas la barrière placentaire en fin de grossesse, ni durant le travail. En revanche, l'information n'est pas connue en début de grossesse. Concernant l'urokinase, elle présente un effet tératogène chez le rat et la souris. De plus, chez la femme enceinte, le taux d'inhibiteurs d'urokinase physiologique augmente progressivement jusqu'au terme, risquant de rendre l'urokinase inefficace. Globalement, la majorité des cas d'IDM rapportés chez la femme enceinte traitée par les thrombolytiques a montré une issue favorable. Le traitement présente toutefois un risque hémorragique plus important, en particulier quand celui-ci est administré au moment de l'accouchement.

► Héparine

Du fait de sa taille, l'héparine ne traverse pas la barrière placentaire et n'est pas tératogène. C'est donc l'anticoagulant de choix durant la grossesse. En raison d'un effet prolongé de 28 h, le traitement doit être suspendu 24 h avant l'induction du travail. Il peut être repris dès que l'hémostase est stabilisée.

► **Aspirine**

Utilisée à faibles doses antiagrégantes, elle peut être prescrite sans problème durant le deuxième et le troisième trimestres. En revanche, les données manquent durant le premier trimestre.

► **β-bloquants**

Cette classe de médicaments a été largement expérimentée chez la femme enceinte dans le traitement de l'hypertension artérielle. Dans le cas de l'IDM, ils peuvent être également utilisés en favorisant les β1-sélectifs afin d'éviter l'activité sur les récepteurs β2 intra-utérins.

Inhibiteurs calciques

Les données concernant vérapamil et diltiazem durant la grossesse sont très limitées. Un effet tératogène est soupçonné pour le diltiazem.

► **Antiarythmiques**

La lidocaïne bénéficie des expériences d'anesthésie épidurale et locale chez la femme enceinte. Elle peut aussi être utilisée en cas d'IDM en évitant les concentrations plasmatiques élevées qui risquent d'entraîner une apnée, une hypotonie, des convulsions ou une bradycardie chez l'enfant. L'amiodarone doit être, si possible, évitée car elle risque d'entraîner des malformations congénitales et une hypothyroïdie chez le nouveau-né.

L'accouchement doit, si possible, être retardé de 2 à 3 semaines après la survenue d'un IDM afin de laisser un temps suffisant de cicatrisation de l'infarctus. Durant le travail, une supplémentation en oxygène est conseillée, de même qu'une position latérale gauche. L'ischémie, qui survient lors du travail et de l'accouchement, peut être traitée par les dérivés nitrés, les β-bloquants ou, éventuellement, par les inhibiteurs calciques.

Cas de la personne âgée

L'incidence de l'IDM ainsi que la mortalité et la morbidité sont très nettement supérieures chez les sujets âgés. Ceci s'explique par le fait que les lésions artérielles sont plus sévères (athérosclérose plus avancée).

En revanche, le traitement de l'IDM chez le sujet âgé est très similaire à celui entrepris chez l'adulte plus jeune.

En termes de reperfusion myocardique, la technique d'ACTP et les thrombolytiques sont utilisables. Toutefois, les techniques d'ACTP, quand elles peuvent être réalisées dans un délai raisonnable, semblent entraîner moins de chocs hémorragiques que la thrombolyse médicamenteuse (Forman, 1996).

Concernant l'aspirine, l'étude ISIS-2 a montré son efficacité quel que soit l'âge du patient. Le bénéfice obtenu avec les β-bloquants semble plus important chez la personne âgée que chez le sujet plus jeune (Forman, 1996).

En terme de complications, la survenue est 2 à 4 fois plus importante chez le sujet âgé, le rendant particulièrement à risque.

Traitement de l'infarctus du myocarde au-delà de 12 heures

Pour un infarctus dont les symptômes ont plus de 12 heures, il n'y a plus d'indication à la revascularisation en urgence car la nécrose myocardique est constituée, sauf en cas d'atteinte antérieure ou d'infarctus étendu où le bénéfice du traitement a été observé jusqu'à 24 heures (Antman, 2004). Seul un traitement médical est mis en place comprenant l'aspirine, les β-bloquants et les IEC. L'héparine et les dérivés nitrés peuvent également être envisagés. À distance de l'infarctus du myocarde, une ischémie résiduelle est recherchée par épreuve d'effort ou par exploration angiographique des coronaires.

Angioplastie secondaire suite au traitement thrombolytique

Après thrombolyse, environ 30 à 40 % des patients vont développer une resténose de l'artère initialement responsable de l'IDM. Quinze à 20 % des patients thrombolysés développeront des épisodes d'ischémie récurrente et des réinfarctus (Grollier, 1998).

De ce fait, il peut paraître souhaitable de réaliser une angioplastie tardive (ou revascularisation tardive) dans le but de pérenniser la reperméabilisation obtenue par les thrombolytiques. Cette angioplastie ou revascularisation est dite tardive si elle est effectuée au-delà de la 12^e heure après l'apparition des douleurs. Récemment, un essai multicentrique a montré qu'une angioplastie tardive était supérieure à une nouvelle thrombolyse en termes de survie sans événement chez des patients en échec après une première thrombolyse (Gershlick, 2005).

Intérêt des dérivés nitrés et des inhibiteurs calciques

► **Dérivés nitrés**

Les différents dérivés nitrés sont présentés dans le chapitre « Traitement des insuffisances coronaires » (tableau 6.4 p. 77).

L'éventuel effet bénéfique observé avec les dérivés nitrés pourrait s'expliquer par l'effet vasodilatateur veineux et artériel et par la redistribution sanguine vers les zones myocardiques ischémisées. De plus, ces dérivés nitrés réduisent la précharge et la postcharge et, de ce fait, réduisent la tension de la paroi myocardique et les besoins en oxygène.

Les études GISSI-3 et ISIS-4 n'ont pas montré de réduction de mortalité avec les dérivés nitrés (GISSI-3, 1994 ; ISIS-4, 1995). De même, l'utilisation de molsidomine n'a pas montré de bénéfice (ESPRIM, 1994).

La Société européenne de cardiologie ne recommande pas l'utilisation de dérivés nitrés dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

► **Inhibiteurs calciques**

Le mécanisme d'action des inhibiteurs calciques dans l'IDM, mal élucidé et encore très discuté, pourrait prove-

nir d'une réduction des besoins en oxygène par diminution de la contractilité myocardique et réduction de la surcharge en calcium des cellules ischémisées.

Malgré un grand nombre de propriétés qui pourraient paraître intéressantes dans le traitement de l'IDM, la classe des inhibiteurs calciques a montré des résultats très décevants dans les différentes études réalisées. Ils n'ont pas d'indication dans la phase aiguë de l'infarctus.

Il semble qu'à l'heure actuelle, les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques soient déconseillés dans le traitement de l'IDM du fait de la tachycardie réflexe qu'ils entraînent. Seuls le vérapamil ou le diltiazem pourraient présenter un intérêt dans le cas d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, en dehors de la phase aiguë (Jespersen, 1994).

PRÉVENTION SECONDAIRE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

MESURES NON MÉDICAMENTEUSES

Elles ont pour but de réduire les facteurs de risque permettant ainsi un meilleur contrôle de la morbi-mortalité post-infarctus.

Arrêt du tabac. — Il est obligatoire et doit être définitif. En cas de forte dépendance, une consultation antitabac spécialisée est recommandée et des substituts nicotini-ques pourront éventuellement être proposés aux patients. L'arrêt du tabac est bénéfique quel que soit le niveau de tabagisme initial.

Régime diététique. — Une diminution des apports caloriques n'est nécessaire qu'en cas de surcharge pondérale. Les acides gras saturés (graisses animales) doivent être évités au profit d'acides gras mono-insaturés ou poly-insaturés. Le bénéfice d'un régime enrichi en acide alpha linoléique, dit « régime crétois », a été évalué au cours d'un essai randomisé en simple aveugle conduit chez des patients en prévention secondaire d'un IDM (De Lorgeril, 1994). Au bout de 27 mois de suivi en moyenne, les décès d'origine cardiaque étaient plus nombreux dans le groupe contrôle (régime classique) par rapport au groupe expérimental (16 décès sur 303 patients *versus* 3 sur 302 patients, soit une réduction de 76 %).

Exercice physique. — Un exercice physique régulier permet une réduction de 20 à 25 % de la mortalité cardiovasculaire postinfarctus. Celui-ci doit être instauré sous contrôle médical, puis suivi régulièrement. Ce type d'exercice permet une réduction de l'effet défavorable des catécholamines sur le myocarde ainsi qu'une réduction notable de la pression artérielle. De plus, l'exercice peut jouer un rôle favorable sur le contrôle d'un éventuel excès pondéral (Winslow, 1996). La mise en place d'un tel entraînement doit tenir compte du degré d'activité de chaque patient avant infarctus, des facteurs entravant sa réalisation (claudection, blessures, douleurs, etc.) et doit débiter doucement. Dix minutes d'exercice sont recom-

mandées dans un premier temps, puis une augmentation progressive doit se faire par paliers de 5 à 10 min pour atteindre 30 à 40 min d'exercice par jour.

MESURES MÉDICAMENTEUSES

β-bloquants

Les β-bloquants ont un effet anti-ischémique en raison de la diminution de fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la contractilité et de la consommation d'oxygène par le myocarde.

Une intolérance et un arrêt de traitement lors de l'administration de β-bloquant IV en phase aiguë ne contre-indiquent pas systématiquement l'utilisation des β-bloquants *per os* dans la phase chronique.

Une méta-analyse de 82 essais randomisés apporte une preuve importante de l'efficacité des β-bloquants au long cours pour réduire la mortalité après IDM (Freemantle, 1999).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

La prescription d'IEC se justifie dans les infarctus avec remodelage ventriculaire gauche (Étude SAVE, 1992; Étude SOLVD, 1991) surtout de territoire antérieur et étendu, en cas d'insuffisance ventriculaire gauche symptomatique cliniquement mais aussi en cas de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique authentifiée par les méthodes d'imagerie (échocardiographie, ventriculographie isotopique permettant la mesure de la fraction d'éjection). Ils entraînent une réduction du risque de la survenue d'un nouvel accident cardiaque et d'insuffisance cardiaque, le bénéfice apparaissant après 6 mois de traitement.

Plus récemment par un effet sur la pression artérielle mais aussi un effet propre des IEC (HOPE, 2000), la prescription chronique de ramipril (10 mg) chez les patients à risque apporte une réduction de 25 % du risque relatif de décès cardiaque et de 20 % du risque de récurrence d'infarctus après 4 à 6 ans et justifierait la prescription au long cours des IEC à titre préventif.

Cinq IEC ont été étudiés dans le postinfarctus : captopril (SAVE suivi sur 2 à 5 ans), ramipril (AIRE suivi sur 30 mois), trandolapril (TRACE suivi sur 24 mois), lisinopril (ISIS 4), zofénopril (SMILE).

Inhibiteurs calciques

Des essais anciens ont suggéré que vérapamil et diltiazem pouvaient présenter un intérêt dans la prévention secondaire de l'IDM. En pratique, ces médicaments peuvent être utilisés en cas de contre-indication aux β-bloquants sous réserve que le patient présente une fonction systolique préservée et en l'absence d'insuffisance cardiaque (Van de Werf, 2003).

Traitement antithrombotique

► Antiagrégants plaquettaires

L'efficacité de l'aspirine a également été démontrée dans la prévention secondaire de l'IDM. L'aspirine, utilisée à des doses antiagrégantes (75 à 300 mg/j), réduit de façon significative la mortalité postinfarctus. Elle réduit également significativement le taux de rechute d'infarctus non mortel (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, 2002). Ces effets sont indépendants de l'âge et des facteurs de risque cardiovasculaires associés.

En raison du faible bénéfice obtenu dans le sous-groupe postinfarctus de l'étude CAPRIE (1996), le clopidogrel ne doit remplacer l'aspirine que dans les cas à haut risque et chez les patients allergiques à l'aspirine.

La mise en place de stent à la suite d'une angioplastie impose l'utilisation d'une association aspirine-thiénopyridine (principalement clopidogrel) durant 30 jours suivie d'une monothérapie antiagrégante aspirine ou thiénopyridine en cas de contre-indication à l'aspirine afin d'éviter les thromboses de la prothèse endocoronarienne. Dans le cas particulier des stents recouverts de substances pharmacologiques, la poursuite de clopidogrel est recommandée pendant au moins 6 mois. Récemment, une équipe américaine a étudié les effets de la poursuite ou non de clopidogrel un mois après la pose d'un stent actif pour IDM (Spertus, 2006). Un mois après leur sortie d'hôpital, 13,6 % des patients avaient interrompu leur traitement. Cet arrêt prématuré s'est accompagné d'une mortalité accrue durant les 11 mois du suivi.

► Anticoagulants oraux

Différentes études ont montré l'efficacité des anticoagulants dans la prévention secondaire de l'IDM. L'acénocoumarol s'est montré plus efficace qu'un placebo, entraînant une diminution de la mortalité et une réduction des récurrences au prix d'un risque accru d'hémorragies. De même, la warfarine a permis une réduction de la mortalité, des récurrences et des accidents vasculaires cérébraux. Enfin, plus récemment, l'étude ASPECT a montré une diminution des rechutes et des accidents vasculaires cérébraux sans amélioration significative de la mortalité (Helft, 1998).

Malgré tout, la prescription d'un anticoagulant en postinfarctus n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux antiagrégants plaquettaires, à l'exception de certaines situations particulières comme la présence d'un IDM antérieur étendu, d'un anévrisme ventriculaire, d'un thrombus intracavitaire ou d'une fibrillation auriculaire surajoutée (Hendiri, 2001 ; Perret, 1998).

Hypocholestérolémiants

Une méta-analyse compilant plusieurs études de prévention secondaire a montré le bénéfice apporté par la réduction du taux de cholestérol sur le risque d'IDM. L'étude 4S (1994) chez des patients en hypercholestérolémie traités par simvastatine et l'étude CARE (1991) chez des patients à cholestérolémie peu élevée traités par pravastatine ont

montré une réduction de mortalité totale ou coronaire. Cet effet semble précoce, entre 1 à 2 ans après le début du traitement (Thomas, 1998). Les études WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) et LIPID avec pravastatine, et l'étude OPUS-TIMI 16 ont montré l'intérêt de prescrire les statines de façon précoce chez des patients présentant une insuffisance coronaire aiguë (infarctus du myocarde avec sus-décalage ST ou angor instable).

Des données récentes ont suggéré l'intérêt d'une stratégie intensive d'un traitement par statine pour certains patients en prévention secondaire permettant d'amener le taux de LDL-c en dessous de la classique valeur cible de 1 g/L recommandée par l'Afssaps. En effet, les résultats des études Prove-it (atorvastatine 80 mg/pravastatine 40 mg au cours du syndrome coronaire aigu), TNT (atorvastatine 80 mg/atorvastatine 10 mg) et Idéal (atorvastatine 80 mg/simvastatine 20 mg) montrent, chez des patients coronariens avec un LDL compris entre 1,10 et 1,30 g/L selon les différents essais, les bénéfices d'une stratégie intensive sur la réduction du risque d'événement cardiovasculaire. Une récente méta-analyse (Cannon, 2006) intégrant ces trois essais ainsi que l'étude A to Z (simvastatine 80 mg/simvastatine 20 mg) retrouve, sous forte dose de statine, une réduction significative du risque relatif de décès coronaire et d'infarctus du myocarde de 16 % par rapport aux dosages standards.

Concentrés d'acides oméga 3 poly-insaturés (Omacor)

Omacor est un concentré d'acides gras poly-insaturés de la série oméga-3. Son efficacité dans le traitement adjuvant en prévention secondaire de l'IDM a été évaluée dans l'étude Gissi Prevenzione ayant inclus plus de 11 000 patients. Les résultats observés durant les 3,5 ans de suivi avec Omacor 1 g/jour ont montré une diminution significative du premier critère principal composite incluant la mortalité toutes causes confondues, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels (diminution du risque relatif de 15 % [2-26], $p = 0,0226$, chez les patients prenant Omacor seul par comparaison au groupe contrôle). Ces résultats sont à nuancer du fait de la méthodologie de l'étude (essai ouvert) et de la faible proportion des patients ayant bénéficié d'une reperfusion myocardique.

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

POSOLOGIE ET PLAN DE PRISE

Morphine en intraveineuse

Quatre à 8 mg de morphine sont administrés par voie IV, suivis de doses de 2 à 8 mg répétées toutes les 5 à 10 min jusqu'à disparition de la douleur ou apparition de la toxicité (dépression respiratoire, hypotension). Des doses

jusqu'à 2 à 3 mg/kg sont parfois nécessaires et sont, en général, bien tolérées (Antman, 2004).

L'administration doit être poursuivie jusqu'à disparition des douleurs ou doit être suspendue en cas d'hypotension majeure causée par la morphine. Un traitement antiémétique peut être administré de façon concomitante à la morphine.

Oxygénothérapie

L'hypoxémie étant le plus souvent légère, le débit d'oxygène administré est faible, de l'ordre de 2 à 4 L/min à l'aide d'une canule nasale pendant 6 à 12 heures. Si l'hypoxémie persiste (selon les gaz du sang), le débit d'oxygène peut être augmenté, mais d'autres causes d'hypoxémie doivent être recherchées. En cas d'œdème pulmonaire associé, une intubation endotrachéale doit être pratiquée, ainsi qu'une ventilation en pression positive.

Agents thrombolytiques

Les schémas posologiques des agents thrombolytiques sont présentés dans le tableau 8.5.

Tableau 8.5. Schémas posologiques des agents thrombolytiques.

Thrombolytiques	Traitement par voie veineuse
ténecteplase	si poids ≤ 60 kg, 1 bolus de 30 mg ou 6 000 UI si 60 < poids < 70 kg, 1 bolus de 35 mg ou 7 000 UI si 70 < poids < 80 kg, 1 bolus de 40 mg ou 8 000 UI si 80 < poids < 90 kg, 1 bolus de 45 mg ou 9 000 UI si poids ≥ 90 kg, 1 bolus de 50 mg ou 10 000 UI
t-PA	bolus de 15 mg + perfusion de 0,75 mg/kg (maximum 50 mg) sur 30 min + perfusion de 0,5 mg/kg (maximum 35 mg)
streptokinase	1,5 MU sur 60 min (dans du sérum physiologique ou du sérum glucosé à 5 %)
réteplase	bolus de 10 MU + 10 MU en perfusion sur 30 min

Antiagrégants plaquettaires

Un consensus semble se dégager pour utiliser l'aspirine à faible dose de 75 mg (maximum 175 mg) en prévention secondaire. Il est préférable d'utiliser une dose plus forte en phase aiguë car les plaquettes sont fortement activées à cette période et une dose entre 250 et 500 mg/j semble nécessaire pour les neutraliser. L'administration doit être poursuivie indéfiniment.

Antithrombotiques

► Héparine

Les schémas posologiques dépendent de l'indication de l'héparinothérapie (tableau 8.6).

La perfusion est continue au moins 48 heures et la poursuite de l'héparinothérapie dépend des facteurs de risque associés, des ischémies récurrentes et d'un éventuel projet de cathétérisation.

Tableau 8.6. Schémas posologiques de l'héparinothérapie dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Indications	Héparinothérapie
association avec les thrombolytiques	
ténecteplase	si patient < 67 kg : bolus IV initial de 4 000 UI maxi puis perfusion d'une dose maximale de 800 UI/h si patient > 67 kg : bolus IV initial de 5 000 UI maxi puis perfusion d'une dose maximale de 1 000 UI/h
t-PA	5 000 UI en bolus + 1 000 U/heure
streptokinase	pas de bolus 1 000 U/heure (si patient > 80 kg) < 1 000 U/heure (si patient < 80 kg)
réteplase	5 000 UI en bolus + 1 000 UI/heure
en prévention des thromboembolismes (en absence d'héparinothérapie associée aux thrombolytiques)	5 000 U en SC/8 à 12 heures jusqu'à la sortie de l'hôpital

► Héparine de bas poids moléculaire

L'énoxaparine est administrée en deux injections SC par jour (espacées de 12 heures), de 100 UI anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La durée recommandée de traitement est de 2 à 8 jours environ, jusqu'à stabilisation clinique.

La daltéparine sodique est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 120 UI anti-Xa/kg chacune, avec une dose maximale de 10 000 UI par injection, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique.

La nadroparine est administrée en deux injections SC par jour (espacées de 12 heures), de 86 UI anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La dose initiale doit être administrée sous la forme d'un bolus IV et d'une injection SC de 86 UI anti-Xa/kg.

► Bivalirudine

La posologie recommandée est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse à raison de 1,75 mg/kg/heure pendant au moins la durée de l'intervention.

► Fondaparinux

Dans l'étude OASIS 6, la posologie de fondaparinux était de 2,5 mg par jour par voie SC.

β-bloquants

Dans la phase aiguë par voie IV, les différentes études ont employé les β-bloquants suivants :

- propranolol : 0,1 mg/kg en 2 ou 3 administrations, espacées de 10 min ;
- métoprolol : 15 mg en 3 administrations, espacées de 5 min ;
- aténolol : 5 à 10 mg en 2 administrations, espacées de 5 à 10 min.

Dans la phase chronique, tout β-bloquant dénué d'activité sympathomimétique intrinsèque peut être utilisé aux posologies classiquement recommandées. En postinfarctus, le traitement doit être poursuivi au moins deux années durant (Stringer, 1997).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Il s'agit d'un effet de classe et tous les IEC présentent vraisemblablement la même efficacité, en l'absence d'hypotension (< 100 mmHg). Toutefois, de nombreux auteurs considèrent qu'il est plus prudent d'utiliser les IEC qui ont été testés lors des études et leur posologie correspondante (tableau 8.7).

Tableau 8.7. Posologies des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

IEC	Posologies
lisinopril (GISSI-3)	10 mg, 1/jour IDM phase aiguë (court terme : 6 semaines dès les premières 24 heures)
captopril (ISIS-4)	50 mg, 2/jour IDM phase aiguë + post-IDM
captopril (SAVE)	50 mg, 3/jour
ramipril (AIRE)	5 mg, 2/jour post-IDM
zofénopril (SMILE)	30 mg, 2/jour IDM phase aiguë (premières 24 heures)
trandolapril (TRACE)	4 mg, 1/jour post-IDM

* Seuls le ramipril et le trandolapril ont l'AMM dans le traitement du post-IDM à long terme.

Dans tous les cas, la posologie doit être instaurée de façon progressive.

La durée de traitement optimale n'est pas encore définie de façon précise. Plusieurs études ont montré que l'effet

bénéfique, obtenu dans les premières semaines de traitement, se maintenait à un an même en cas d'arrêt à la 6^e semaine (Haïat, 1998). Ainsi, certains auteurs suggèrent de ne prescrire les IEC que pendant les 4 à 6 premières semaines et de ne les réintroduire qu'en cas d'apparition d'insuffisance cardiaque ou de dysfonctionnement ventriculaire gauche sévère.

► Hypcholestérolémiants

L'étude 4S (1994) prévoyait 20 ou 40 mg de simvastatine et l'étude CARE (1991) prévoyait 40 mg de pravastatine. La posologie doit être adaptée afin d'abaisser la cholestérolémie. En Europe, il est recommandé d'abaisser la cholestérolémie à une valeur inférieure à 5,2 mmol/L avec un index athérogène inférieur à 5 en postinfarctus (Pyorala, 1994), alors que les États-Unis recommandent un niveau de LDL-cholestérol inférieur à 2,6 mmol/L (1,0 g/L) (Swan, 1996). Concernant la stratégie de dose intensive, la multiplication par 10 de l'incidence des effets secondaires musculaires (CPK > 3 fois la normale) sous simvastatine 80 mg au cours de l'étude A to Z, de même que l'augmentation significative des transaminases sous 80 mg d'atorvastatine au cours de l'étude TNT, ont incité l'Afssaps à rester prudente dans l'actualisation de ses recommandations en 2005, en rappelant la nécessité de commencer un traitement par statine par son plus faible dosage et d'en augmenter progressivement la posologie en raison du risque musculaire dose-dépendant. Le retrait de cérvastatine en 2001 motivé par la survenue de cas de rhabdomyolyse mortelle, observés plus d'une fois sur deux à fortes doses, a incité les autorités à une surveillance renforcée de cette classe thérapeutique. La prescription de fortes doses de statines doit donc s'envisager avec discernement en évaluant, au cas par cas, le rapport bénéfice/risque.

Concentrés d'acide oméga 3 polyinsaturés

La posologie recommandée est d'une capsule par jour.

Antiarythmiques

Lidocaïne : le traitement est commencé par un bolus IV d'1 mg/kg (sans dépasser 100 mg). Si nécessaire, des bolus supplémentaires peuvent être ajoutés toutes les 10 min (maximum 4 mg/kg). Le traitement est poursuivi, tant que nécessaire par une perfusion de 20 à 50 µg/kg/min.

Amiodarone : 200 à 400 mg/j *per os*.

Autres

► Dérivés nitrés

La trinitrine est initialement administrée au débit de 5 à 10 µg/min, pouvant être augmentée à 20 µg/min jusqu'à ce que la pression artérielle soit diminuée de 10 % de sa valeur initiale chez les patients normotendus et de 30 % chez les patients hypertendus.

Seulement en cas de pression systolique supérieure à 120 mmHg, la trinitrine peut être utilisée par voie orale, sous forme à libération prolongée, à raison de 30 à 60 mg/j.

► **Inhibiteurs calciques**

Diltiazem : 90 mg/6 h, initié 24 à 72 heures après les symptômes. Le traitement doit être poursuivi 2 ans (Stringer, 1996).

Vérapamil : 120 à 360 mg/j.

ADAPTATION POSOLOGIQUE

Aucun des médicaments utilisés dans le traitement spécifique de l'infarctus du myocarde ne donne lieu à un suivi thérapeutique par détermination des concentrations plasmatiques. L'adaptation posologique ne se fait que par l'appréciation de l'efficacité ou de la tolérance ou par la réalisation de tests indirects (héparine).

Morphine

Le traitement par la morphine est poursuivi jusqu'à disparition des douleurs et tant qu'une hypotension grave (< 90 mmHg en pression systolique) ne survient.

Antiagrégants plaquettaires

Aspirine. — Elle ne nécessite pas d'adaptation posologique. La dose idéale n'est pas connue mais se situerait à moins de 500 mg dans la phase aiguë et entre 75 et 200 mg dans la phase postinfarctus.

Clopidogrel. — Il est administré à la dose quotidienne de 75 mg après une première dose de charge de 300 mg pour obtenir une efficacité optimale, indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Ticlopidine. — La posologie est de 500 mg par jour, à prendre pendant les repas.

Héparines

Pour l'héparine non fractionnée, l'adaptation posologique se fait par suivi du temps de thromboplastine activé partiel. Idéalement, celui-ci doit se trouver entre 55 et 70 s. Il doit être vérifié toutes les 6 heures pendant les premières 24 heures du traitement (Metz, 1996).

Pour les héparines de bas poids moléculaire, la dose est adaptée en fonction de la clairance de la créatinine ou par approche bayésienne.

β-bloquants

Par voie IV pendant la phase aiguë, l'adaptation du traitement se fait en fonction de la tolérance et, en particulier, en fonction des valeurs de pression artérielle, de rythme cardiaque et de tracé électrocardiographique. En cas de pression systolique en dessous de 100 mmHg, de fréquence cardiaque inférieure à 55 batt./min et d'intervalle PR supérieur à 0,26 s à l'ECG, la dose de β-bloquant peut être diminuée de moitié et si les signes d'intolérance persistent, le traitement doit être arrêté.

Par voie orale, lors d'un traitement de prévention secondaire, les patients doivent être suivis sur le plan de la fonction cardiaque. En cas d'apparition de signe d'insuffisance cardiaque, la posologie des β-bloquants doit être réduite ou le traitement doit être suspendu.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Le traitement doit être initié à faibles doses. Par exemple :

- captopril : une dose test de 6,25 mg, puis 12,5 mg pour atteindre progressivement jusqu'à 3 fois 50 mg/j ;
- lisinopril : initiation du traitement à 5 mg/j, puis une dose de maintenance à 10 mg/j.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être diminuée.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Pour certains des médicaments prescrits dans l'IDM, plusieurs voies d'administration sont possibles.

Thrombolytiques

La thrombolyse peut être réalisée par voie IV ou par voie coronaire. Dans la très grande majorité des cas, celle-ci est réalisée par voie IV du fait de la facilité de mise en place d'une perfusion IV et de son coût moins important. La pratique d'une thrombolyse par voie intracoronaire peut éventuellement se justifier chez des patients qui développent une thrombose coronaire au moment d'une angiographie ou chez des patients présentant déjà un cathéter intracoronaire.

Dérivés nitrés

La trinitrine, lorsqu'elle est indiquée, est préférentiellement utilisée par voie IV. La voie orale, sous forme *à libération prolongée*, doit être évitée dans la phase aiguë initiale de l'IDM du fait de l'instabilité de l'état hémodynamique du patient. En revanche, elle peut être utilisée plus tardivement lorsque la pression artérielle systolique est au moins de 120 mmHg.

La voie sublinguale est aussi utilisable mais n'est pas recommandée du fait de la variabilité d'absorption du médicament par cette voie.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► **Contre-indications**

• **Thrombolytiques**

Un certain nombre de pathologies peut contre-indiquer l'utilisation des thrombolytiques, de façon absolue ou relative, et peut, de ce fait, intervenir dans le choix de la méthode de reperfusion.

La majorité de ces contre-indications (tableau 8.9) provient du risque d'hémorragie liée à l'utilisation de ces agents thrombolytiques et, en particulier, du risque d'hémorragie intracrânienne (Arnold, 1995 ; Smith, 1997).

L'âge (> 75 ans) qui a longtemps été considéré comme une contre-indication ne l'est plus de nos jours.

Tableau 8.9. Contre-indications des thrombolytiques.

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Dissection aortique Péricardite aiguë Hémorragies Antécédents d'hémorragie intracrânienne ou d'accident vasculaire cérébral	Hémorragie gastro-intestinale (< 6 mois) Chirurgie majeure ou biopsie (< 3 semaines) Traumatisme majeur (< 3 semaines) Rétinopathie diabétique Hypertension artérielle non contrôlée (systolique > 200 mmHg ou diastolique > 120 mmHg) Insuffisance hépatique sévère Cancer Grossesse et <i>post-Partum</i> Diathèse hémorragique Choc cardiogénique

intracrânienne, de traumatisme ou intervention chirurgicale récente et de troubles de la coagulation ou des plaquettes.

• β -bloquants

Les β -bloquants ont montré une efficacité indiscutable et doivent être utilisés le plus souvent possible. Toutefois, un certain nombre de situations en contre-indiquent la prescription (Stringer, 1997) (tableau 8.10).

Tableau 8.10. Contre-indications de l'utilisation des β -bloquants (Sleight, 1997).

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Fréquence cardiaque < 55 batt./min Pression artérielle systolique < 100 mmHg Dysfonctionnement ventriculaire gauche Signes d'hypoperfusion périphérique Pneumopathie obstructive chronique Bloc auriculo-ventriculaire	Asthme Traitement en cours par les inhibiteurs calciques Insuffisance cardiaque

• Antiagrégants plaquettaires

Aspirine

Les différentes études réalisées avec l'aspirine sont unanimes pour montrer l'efficacité de cet agent antithrombotique aussi bien en phase aiguë qu'en phase chronique. Compte tenu de cette efficacité, il n'y a pas de contre-indication à utiliser l'aspirine en phase aiguë, en dehors de l'allergie vraie à l'aspirine. La voie veineuse doit être recommandée et en cas de fragilité gastrique connue, une protection par antihistaminique H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons peut être entreprise. En phase chronique, certaines pathologies peuvent compliquer la prescription de l'aspirine : intolérance à l'aspirine, dyspepsies ou brûlures à l'aspirine, tendances aux ecchymoses. Ces différentes situations ne contre-indiquent pas l'aspirine de façon absolue. L'adjonction d'un protecteur gastrique peut être envisagée. Certains cliniciens peuvent, dans ce cas, préférer le remplacement de l'aspirine par la ticlopidine (Castaigne, 1997) ou le clopidogrel (CAPRIE, 1996).

Clopidogrel, ticlopidine

Le clopidogrel et la ticlopidine sont contre-indiqués en cas d'allergie, d'insuffisance hépatique sévère et, surtout, de lésions hémorragiques évolutives de type ulcère gastroduodénal ou hémorragie intracrânienne.

Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa

Les anti-GPIIb/IIIa sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral récent, de pathologie

Les contre-indications sont similaires, que le β -bloquant soit prescrit en phase aiguë par voie IV ou en phase chronique par voie orale.

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les contre-indications des IEC dans le traitement de l'IDM sont similaires à celles des autres indications (Haïat, 1998) :

- créatininémie supérieure à 200 μ mol/L ;
- antécédents de sténose rénale bilatérale ;
- kaliémie supérieure à 5,5 mmol/L ;
- pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mmHg (et prudence en cas de pression artérielle systolique comprise entre 100 et 110 mmHg).

• Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant :

- un IDM inférieur étendu ;
- une suspicion d'infarctus ventriculaire droit ;
- une hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg), surtout si cette dernière est accompagnée de bradycardie ;
- un choc cardiogénique.

Interactions médicamenteuses

Les interactions présentées dans le tableau 8.11 sont les interactions officielles (référéncées dans le Vidal 2006) et se limitent aux interactions de niveau « contre-indication » et « association déconseillée ».

Tableau 8.11. Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

	Médicament	Niveau	Mécanisme Remarques et conseils
aspirine	AINS	AD	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestive
	anticoagulants oraux	CI/AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale) De niveau AD aux posologies faibles antiagrégantes plaquettaires
	héparines	AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale)
	méthotrexate	CI	Méthotrexate à doses > 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hépatologique du méthotrexate par diminution de la clairance rénale et déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.
	uricosuriques (probenécide)	AD	Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
morphine	agonistes/antagonistes morphiniques	CI	Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques
anticoagulants oraux	aspirine et AINS	AD	Risque hémorragique augmenté. De niveau CI avec la phénylbutazone
	chloramphénicol (voie générale)	AD	Effet anticoagulant et risque hémorragique augmentés (diminution du métabolisme hépatique). Si nécessité absolue de cette association, instaurer un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. L'adaptation de posologie de l'anticoagulant oral doit se faire jusqu'à 8 jours après arrêt du traitement par chloramphénicol.
	miconazole (voie générale ou gel buccal)	CI	Hémorragies imprévisibles probablement par augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme
	millepertuis	CI	Diminution des concentrations de l'anticoagulant oral, avec risque de baisse d'efficacité, voire annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique)
héparines	aspirine et AINS	AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale)
	dextran 40 (voie parentérale)	AD	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de l'agrégation plaquettaire par le dextran 40)
β-bloquants	amiodarone	CI/AD	CI pour le sotalol : risque de torsades de pointe; AD pour les autres : troubles de contractilité, d'automatisme et de conduction
	floctafénine	CI	En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants
	sultopride	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
esmolol	anticalciques	AD	En cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Troubles de l'automatisme, de la conduction et risque de défaillance cardiaque
sotalol	médicaments donnant des torsades de pointe	CI/AD	CI : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, ibutilide); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol); bépéridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine AD : halofantrine, pentamidine, moxifloxacine
anticalciques non dihydropyridines diltiazem, vérapamil	dantrolène (perfusion)	AD	Par extrapolation des fibrillations ventriculaires mortelles observées chez l'animal
diltiazem IV	amiodarone	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire

8. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

Tableau 8.11. Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'infarctus du myocarde. (Suite)

	Médicament	Niveau	Mécanisme Remarques et conseils
amiodarone	sotalol	CI	Risque de torsades de pointe
	bêtabloquants	AD	Troubles de contractilité, d'automatisme et de conduction
	diltiazem IV	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire
	laxatifs hypokaliémants	AD	Risque de torsades de pointe
	médicaments donnant des torsades de pointe	CI/AD	CI : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, ibutilide); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol); bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine AD : halofantrine, pentamidine, moxifloxacine
statines	fibrates	CI	Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse
atorvastatine, simvastatine	antiprotéases	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser une autre statine
	délavirdine	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser une autre statine
	itraconazole, kétoconazole	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser une autre statine
	télithromycine	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine)
inhibiteurs de l'enzyme de conversion	potassium, diurétiques hyperkaliémants	AD	Sauf s'il existe chez le patient une hypokaliémie
	estramustine	AD	Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique
	lithium	AD	Augmentation de la lithémie jusqu'à des valeurs éventuellement toxiques

CI : contre-indiqué - AD : Association déconseillée

Prévention des effets indésirables

► Antalgiques : morphine

• Nausées, vomissements

QUE FAIRE ? Un antiémétique peut être associé.

• Hypotension

QUE FAIRE ? Elle peut être prévenue par une expansion volémique adéquate.

L'effet vagotonique peut être contré par administration de sulfate d'atropine (0,5 à 1,5 mg en IV). L'atropine peut même être administrée avant la morphine, en préventif, en cas d'hypotension et de bradycardie avant le traitement analgésique.

L'hypotension peut également être réduite en plaçant le patient en position supine et en surélevant les membres inférieurs. Toutefois, cette position est à éviter en cas d'œdème pulmonaire associé.

• Dépression respiratoire

QUE FAIRE ? En cas de survenue d'une dépression respiratoire grave, le chlorhydrate de naloxone doit être administré par doses de 0,4 mg jusqu'à une dose totale de 1,2 mg. Du fait de la courte demi-vie (60 - 90 minutes) par rapport à celle de la morphine, plusieurs doses sont parfois nécessaires.

► Agents thrombolytiques

La thérapeutique par les thrombolytiques est associée à un risque augmenté de saignements et, en particulier, d'hémorragie intracrânienne. Dans les différentes études d'efficacité des thrombolytiques, la diminution de mortalité dans la première année de traitement par les thrombolytiques doit être pondérée par le nombre de patients pour lesquels le risque de mort par hémorragie intracrânienne est induit par cette même thérapeutique.

• Hémorragie

QUE FAIRE ? Les contre-indications doivent être respectées. En cas de survenue, du plasma frais congelé cryoprécipité doit être

administré pour compléter en fibrinogène et facteur VIII. De plus, des transfusions de culots plaquettaires sont recommandées en cas de temps de saignement prolongé (fréquent chez ces patients du fait d'un dysfonctionnement plaquettaire).

Hémorragie intracrânienne. — L'incidence des hémorragies intracrâniennes est estimée entre 0,5 et 0,7 %.

QUE FAIRE ? La seule précaution est de respecter les contre-indications, en particulier, les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux.

Hématomes aux abords vasculaires. — Ils surviennent chez 45 % des patients.

QUE FAIRE ? Les prélèvements veineux et les ponctions artérielles doivent être évités au maximum.

Allergies. — Ces allergies ne surviennent qu'avec la streptokinase et l'urokinase.

QUE FAIRE ? En cas de nouvelle thrombolyse, il est préférable d'utiliser d'autres antithrombotiques non allergisants.

► β -bloquants

• Dans la phase aiguë en traitement IV

Hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire

QUE FAIRE ? En cas d'administration de β -bloquants par voie IV, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être régulièrement contrôlées. Le traitement IV par β -bloquant doit être suspendu si la fréquence cardiaque chute en dessous de 55 battements/minute, si la pression artérielle systolique devient inférieure à 90 mmHg ou si l'intervalle PR à l'ECG se prolonge au-delà de 0,26 s (signe de bloc AV). Ces effets indésirables peuvent être simplement transitoires permettant ainsi une reprise du traitement par β -bloquant. La surveillance hémodynamique doit être poursuivie étroitement et toute récurrence doit suspendre définitivement le traitement par les β -bloquants.

• Dans la phase chronique en traitement per os

Hypotension, bradycardie

QUE FAIRE ? Pression artérielle et fréquence doivent être suivies très régulièrement. En cas de survenue, les posologies doivent être diminuées et si elles persistent, la thérapeutique doit être interrompue.

Impuissance, hyperlipidémie, dépression, claudication

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Hypotension. — Les hypotensions sévères surviennent en général dans les premiers jours du traitement. Les patients hyponatrémiques et/ou présentant une hypertension artérielle sont plus à risque.

QUE FAIRE ? La pression artérielle doit être suivie de façon très étroite à l'initiation du traitement et régulièrement dans la suite du traitement.

• Hyperkaliémie

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être suivie régulièrement et tout traitement hyperkaliémiant doit être évité en association.

• Dysgueusies

QUE FAIRE ? Ces effets sont en général transitoires et ne doivent pas faire arrêter le traitement.

Toux. — Il s'agit d'un effet de classe. Cette toux, sèche et persistante, disparaît en cas d'arrêt de traitement.

QUE FAIRE ? Il est inutile de prescrire des antitussifs qui sont sans effet sur la toux. En cas de toux non supportée par le patient, le traitement doit être suspendu.

Hypersensibilité, angio-œdème. — Les IEC peuvent provoquer un œdème qui peut s'étendre de la face jusqu'au larynx. Un œdème laryngé peut être fatal. Les IEC, présentant un reste lalhydryl, semblent entraîner plus de réactions allergiques.

QUE FAIRE ? Lorsque les voies aériennes risquent d'être obstruées par l'œdème, 0,3 à 0,5 mL d'adrénaline à 1/1 000 doit être administré en urgence. Si l'œdème se limite à la face ou les lèvres, un traitement antihistaminique H1 peut être entrepris. Dans tous les cas, la survenue d'un œdème contre-indique l'utilisation ultérieure des IEC.

► Aspirine

Saignements, brûlures gastro-intestinales. — Ces effets indésirables sont dose-dépendants et le risque de survenue de ce type d'intolérance est faible lors d'un traitement à doses faibles (< 500 mg/j).

QUE FAIRE ? En cas de troubles gastro-intestinaux, la prescription de forme galénique à enrobage gastrorésistant est préférable.

► Clopidogrel, ticlopidine

Troubles hématologiques et manifestations hémorragiques. — Des manifestations hémorragiques peuvent survenir et persister après arrêt du traitement.

En cas d'association entre aspirine et clopidogrel, le risque d'accidents hémorragiques (modérés ou sévères) est plus important que sous aspirine seule (Bhatt, 2006).

QUE FAIRE ? Les antiagrégants plaquettaires doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque hémorragique.

► Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa

Saignements, hémorragies. — Les saignements sous anti-GPIIb/IIIa sont d'autant plus fréquents que l'antiagrégant plaquettaire est associé à l'héparine. Ils sont le plus souvent mineurs (de type hématurie, hématémèse) mais peuvent également être majeurs (diminution de l'hémoglobine supérieure à 5 g/dL, hémorragie intracrânienne). L'association de tirofiban à l'héparine a entraîné plus de saignements que l'association héparine-aspirine. La surveillance de saignements a été plus fréquente chez des patients

traités par eptifibatide que ceux sous placebo. Dans le cas d'une intervention coronarienne percutanée, l'incidence des complications hémorragiques est plus importante en cas d'utilisation de l'abciximab en association avec l'héparine et l'aspirine, notamment au site de ponction fémorale pour la mise en place de l'introducteur.

QUE FAIRE ? Avant toute utilisation d'antiGPIIb/IIIa, des contrôles d'hématocrite et d'hémoglobine doivent être faits pour dépister toute anomalie de la coagulation préexistante. Les patients doivent être surveillés très étroitement pour détecter toute survenue de saignements ou d'hémorragies en cours de traitement.

Thrombocytopénies. — Des thrombocytopénies sont plus fréquentes sous abciximab que sous placebo.

QUE FAIRE ? Une thrombocytopénie préexistante doit être recherchée avant tout traitement par abciximab. En cas de thrombocytopénie se déclarant sous abciximab, celui-ci doit être arrêté. Si cette thrombocytopénie est grave, l'héparine et l'aspirine normalement associées à abciximab doivent être arrêtées également et une transfusion de plaquettes peut être envisagée.

► Héparine standard, héparines de bas poids moléculaire et fondaparinux

Thrombopénies graves. — Elles peuvent être associées à des thromboses artérielles et veineuses. Ces thrombopénies imposent l'arrêt du traitement. Il s'agit d'accidents, vraisemblablement d'origine immuno-allergique, qui surviennent entre le 5^e et le 21^e jour. Des cas de thrombopénies sous fondaparinux ont également été retrouvés et imposent en pratique une surveillance plaquettaire.

QUE FAIRE ? Pratiquer des numérations plaquettaires deux fois par semaine au moins pendant le premier mois de traitement, puis de façon plus espacée par la suite.

Manifestations hémorragiques. — Elles sont liées à un surdosage.

QUE FAIRE ? En cas d'hémorragies, l'héparine peut être neutralisée par la protamine (1 mL de 1 000 unités antihéparine de protamine neutralise exactement 1 000 unités d'héparine non fractionnée et 625 unités antihéparine de protamine neutralisent 2 500 U Axa IC de nadroparine).

► Dérivés nitrés

• Hypotension

QUE FAIRE ? Le risque important de survenue d'une hypotension impose un contrôle fréquent de la pression artérielle. En cas d'hypotension (< 90 mmHg), une expansion volémique est réalisée par 3 mL/kg de cristalloïdes perfusés en 20 minutes et la posologie du dérivé nitré doit être réduite.

Méthémoglobinémie. — Cet effet, bien que très rare, peut être observé en cas de fortes doses de trinitrine. Chez ces patients, une méthémoglobinémie peut entraîner un état de léthargie, des maux de tête et peut également entraver le pouvoir de transport de l'oxygène au niveau sanguin et, de ce fait, aggraver l'ischémie.

QUE FAIRE ? À partir de 0,8 % de méthémoglobinémie, un traitement par le bleu de méthylène par voie IV à 1 % est mis en place à raison de 1 à 2 mg/kg.

► Statines hypocholestérolémiantes

Les deux effets indésirables majeurs des statines sont des atteintes hépatiques et musculaires.

Atteinte hépatique. — Une augmentation des enzymes hépatiques (SGOT et SGPT) est fréquemment observée en début de traitement, le plus souvent de façon transitoire.

QUE FAIRE ? En cas d'élévation de transaminases, celles-ci doivent être contrôlées à plusieurs reprises. En cas de persistance de valeurs trois fois supérieures à la normale, le traitement doit être suspendu.

Atteinte musculaire. — Des douleurs musculaires sont parfois observées avec élévations de la créatinine phosphokinase (CPK). Le risque est plus élevé en cas d'association avec les fibrates et l'utilisation de doses fortes de statines. Ceci a été à l'origine du retrait du marché de la cérostatine.

QUE FAIRE ? Dès l'apparition de myalgies, un dosage des CPK doit être réalisé. En cas de valeurs de CPK supérieures à 10 fois la normale, le traitement par les statines devra être arrêté.

En raison de récentes optimisations thérapeutiques, le taux de mortalité suite à un IDM a très nettement diminué à l'hôpital en phase aiguë. Toutefois, il est peu modifié en phase postinfarctus. Différentes explications peuvent être avancées pour cette tendance :

- **modifications des facteurs de risques** : le nombre de fumeurs a nettement diminué dans la population générale ; les traitements préventifs antihypertenseurs et hypolipémiants ont augmenté. En revanche, l'activité physique des sujets à risque est toujours insuffisante et l'état nutritionnel de ces mêmes sujets n'est pas optimal ;
- **modifications des thérapeutiques** : la thérapeutique de la maladie ischémique myocardique a bénéficié d'une recherche importante et le traitement en phase aiguë et chronique a nettement été optimisé.

Malgré cela, un grand nombre de questions restent à ce jour sans réponse : quel est le traitement optimal pour les patients ne pouvant bénéficier des agents thrombolytiques ? Quel est l'intérêt des dérivés nitrés dans cette thérapeutique ? Quelle est la place des inhibiteurs calciques ? Doit-on faire un choix entre les β -bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou doit-on les associer ?, etc.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Infarctus du myocarde

L'IDM survient le plus souvent quand le myocarde est sujet à une carence prolongée en oxygène, suite à la constitution d'un thrombus au niveau de l'artère coronaire après rupture d'une plaque d'athérome.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de l'IDM avec sus-décalage du segment ST comprend :

Dans la phase aiguë :

- le traitement de la douleur : morphine,
- la reperfusion myocardique :
 - thrombolytiques : ténecteplase principalement, rt-PA accéléré ou rétéplase, si le délai d'intervention est inférieur à 12 h et en absence de facteurs de risque hémorragique intracrânien,
 - interventions coronaires percutanée (angioplastie, pose de stent) dans les hôpitaux équipés et si délais < 90 min,
 - aspirine à doses antiagrégantes plaquettaires (< 500 mg),
 - héparine : en cas de thrombolyse (par le rt-PA ou la rétéplase) ou en prévention des complications thromboemboliques en absence de thrombolytiques;
- la limitation de l'évolution de la nécrose :
 - β -bloquants IV, dénués d'activité sympathomimétique intrinsèque,
 - IEC, surtout en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque,
 - statines
- autres :
 - antiarythmique (lidocaïne) en cas d'arythmie ventriculaire franche,
 - oxygène à bas débit (2 à 4 L/min, 6 à 12 h) pour combattre la faible hypoxie et pour ses propriétés antalgiques.
- traitement des situations particulières : patient diabétique, femme enceinte, patient âgé, etc. :

Dans la phase chronique « postinfarctus » :

- β -bloquants IV per os $\pm$ IEC (surtout si dysfonctionnement ventriculaire gauche) $\pm$ inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques;

- antithrombotiques : aspirine, le plus souvent (100 à 300 mg/j) ou anticoagulants oraux;
- statines hypocholestérolémiantes;
- mesures non médicamenteuses : arrêt du tabac, régime, pratique du sport.

Optimisation thérapeutique

Contre-indications absolues

- **thrombolytiques** : dissection aortique, péricardite aiguë, hémorragies, antécédents d'hémorragie intracrânienne ou d'accidents vasculaires cérébraux;
- **aspirine** : aucune;
- **β -bloquants** : fréquence cardiaque < 55 batt./min, pression artérielle systolique < 100 mmHg, dysfonctionnement ventriculaire gauche, hypoperfusion périphérique, pneumopathie obstructive chronique, bloc auriculo-ventriculaire;
- **IEC** : créatininémie > 200 μ mol/L, antécédents de sténose rénale bilatérale, kaliémie > 5,5 mmol/L;
- **dérivés nitrés** : infarctus inférieur, suspicion d'infarctus ventriculaire droit, hypotension (PAS < 90 mmHg).

Effets indésirables

Les plus graves dans le traitement de l'IDM sont :

- **morphine** : hypotension par effet vagotonique (pouvant être prévenue par l'atropine) et dépression respiratoire (traitée par la naloxone dans les cas graves);
- **thrombolytiques** : hémorragies (prévenues en respectant les contre-indications, traitables par du plasma frais, fibrinogène et facteur VIII);
- **β -bloquants** : hypotension et bradycardie (imposant l'arrêt du traitement en cas de fréquence cardiaque < 55 batt./min et PAS < 90 mmHg);
- **IEC** : œdème laryngé (rare, mais grave), toux, hypotension, hyperkaliémie;
- **héparine** : thrombopénies d'origine immuno-allergique graves;
- **dérivés nitrés** : hypotension imposant une expansion volémique en cas de PAS < 90 mmHg;
- **statines** : atteintes hépatiques et musculaires, imposant l'arrêt du traitement.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Monsieur N. J., 49 ans, 74 kg, sans antécédent personnel ni familial, fumant environ 20 cigarettes par jour, présente une hypercholestérolémie mineure :

- cholestérol total : 6,4 mmol/L ;
- LDL cholestérol : 4,4 mmol/L ;
- HDL cholestérol : 1,0 mmol/L.

Un matin, il ressent une douleur dorsale intense irradiant en avant durant 1 heure. Cette douleur s'arrête, puis reprend au niveau rétrosternal de façon continue et irradie dans le bras gauche.

Le patient est conduit aux urgences de l'hôpital. L'examen médical montre :

- une douleur intense ;
- une pression artérielle de 160/90 mmHg ;
- un pouls à 74 battements par minute ;
- un électrocardiogramme en sus-décalage ST en V2 V3 V4 ;
- une troponine Ic à 0,6 ng/mL (normales < 0,35 ng/mL) ;
- une myoglobine à 160 µg/L (normales < 70 µg/L) ;
- une radiographie du thorax montrant un cœur de taille normale.

Une thrombolyse est pratiquée en réanimation avec **ténecteplase** (*Métalyse*) à la 5^e heure avec succès, faisant disparaître la douleur et annulant le sus-décalage ST à l'électrocardiogramme.

Le patient est mis sous oxygène nasal au débit de 3 L/min durant la douleur. Le recours aux morphiniques n'a pas été nécessaire.

- b) Insomnies, cauchemars.
- c) Syndrome de Raynaud.
- d) Hypotension.

Au 4^e jour, une coronarographie est pratiquée montrant une sténose isolée de l'interventriculaire antérieure moyenne à 80 %, une hypokinésie antéro-apicale. La fraction d'éjection systolique est de 62 %. Une angioplastie est pratiquée avec succès primaire.

Deux tests d'effort sont pratiqués par la suite, à 1 mois 1/2 et 4 mois, les deux étant négatifs.

Une coronarographie de contrôle à 6 mois montre une resténose angiographique à 60 % nécessitant une nouvelle dilatation. Celle-ci est pratiquée avec succès et le patient est mis sous le traitement suivant :

- **pravastatine** (*Elisor*) : 20 mg/j ;
- **acébutolol** (*Sectral*) : 200 mg/j ;
- **aspirine** (*Kardégic*) : 160 mg/j.

3. Parmi les conseils à donner au patient, lesquels sont corrects ?

- a) Arrêt du tabac.
 - b) Régime hypocalorique.
 - c) Éviter les acides gras mono- ou poly-insaturés au profit des graisses saturées.
 - d) Exercice physique modéré et régulier (marche).
 - e) Interdiction de consommer tout alcool.
- Le patient se plaint d'asthénie et de troubles sexuels. Ceux-ci sont imputés au β -bloquant.

4. Quelle modification du traitement doit-on envisager ?

- a) Supprimer simplement le β -bloquant.
- b) Réduire la posologie de l'acébutolol.
- c) Changer de β -bloquant.
- d) Remplacer le β -bloquant par un inhibiteur calcique de type vérapamil.
- e) Remplacer le β -bloquant par un inhibiteur calcique de type nicardipine.

QUESTIONS

1. Parmi les schémas suivants, lequel doit être utilisé pour la thrombolyse par ténecteplase ?

- a) Bolus IV de 40 mg
- b) Bolus de 15 mg suivi d'une perfusion de 0,75 mg/kg sur 30 minutes puis perfusion de 0,5 mg/kg.
- c) Bolus IV de 50 mg
- d) 40 mg *per os*.
- e) Bolus de 10 MU suivi d'une perfusion de 10 MU sur 30 min.

Le traitement suivant est alors prescrit :

- **aspirine** (*Aspégic*) par voie IV : 250 mg ;
- **propranolol** (*Avlocardyl*) *per os* : 20 mg (1/2 comprimé de 40 mg) 3 fois par jour, relayé plus tard par l'**acébutolol** (*Sectral*) : 200 mg.

2. Pour quelle raison le propranolol a-t-il pu être relayé par l'acébutolol ?

- a) Bradycardie.

RÉPONSES

1. a)
- b) Il s'agit de la posologie de l'altéplase.
- c) Il s'agit de la posologie de ténecteplase pour un patient de plus de 90 kg.
- d) La ténecteplase ne s'administre pas par voie orale.
- e) Il s'agit de la posologie de la rétéplase.
2. a)
- a) Le propranolol est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque alors que l'acébutolol présente une légère activité sympathomimétique intrinsèque.

De ce fait, ce dernier peut être moins bradycardisant. C'est la raison pour laquelle, le changement a été réalisé chez ce patient qui présentait une fréquence cardiaque basse (60 batt./min).

- b)** Ces deux β -bloquants sont lipophiles et susceptibles de traverser la barrière hématoencéphalique. Ils peuvent entraîner des insomnies et des cauchemars.
- c)** Le syndrome de Raynaud est un effet indésirable de classe pouvant intervenir avec tous les β -bloquants.
- d)** Des risques d'hypotension sont observés avec tous les β -bloquants.

3. a), d)

- a)** L'arrêt du tabac est toujours bénéfique chez les patients à risque cardio-vasculaire. Si nécessaire, une consultation spécialisée antitabac peut être recommandée.
- b)** Un régime hypocalorique ne se justifie qu'en cas de surcharge pondérale.
- c)** C'est l'inverse qui est recommandé, c'est-à-dire, éviter les acides gras saturés (graisses animales) au profit des acides mono-ou poly-insaturés (huile végétale, etc.).
- d)** Un exercice physique régulier et mis en place progressivement permet une réduction de 20 à 25 % de la mortalité cardiovasculaire.
- e)** La consommation raisonnable de vins n'est pas interdite chez ce type de patient.

4. d)

- a)** Les β -bloquants sont fortement indiqués dans le post-infarctus en absence de contre-indications ou de mauvaise tolérance. Ils ne peuvent pas être simplement arrêtés et doivent être remplacés.
- b)** La posologie est peu importante et peut difficilement être réduite.
- c)** Il s'agit d'effets indésirables de classe qui risquent de persister en changeant de β -bloquants.
- d), e)** Le β -bloquant peut être remplacé par un inhibiteur calcique en dehors de la phase aiguë. Seul vérapamil ou diltiazem peut alors être prescrit. Les inhibiteurs calciques de type dihydropyridiniques (comme la nicardipine) ne sont pas recommandés.

Dans le cas de ce patient, le vérapamil (*Isoptine LP*) a été prescrit à la dose de 240 mg par jour.

Cas n° 2.

Monsieur N. W., 49 ans, enseignant, de père coronarien (infarctus à 78 ans), fume 20 cigarettes par jour et présente un stress professionnel. Il montre également une hypercholestérolémie :

- cholestérol total : 6 mmol/L ;
- LDL cholestérol : 4,3 mmol/L ;
- HDL cholestérol : 0,8 mmol/L.

Durant 3 jours, le patient souffre de douleurs thoraciques rétrosternales irradiant à la mâchoire et dans le bras gauche. Ces douleurs cèdent spontanément à la marche et au repos.

Peu de temps après, le patient se réveille à 8 heures avec une douleur thoracique intense, de même nature, avec sueurs. Le patient se présente à l'hôpital aux urgences avant d'aller à son travail.

À l'examen :

- douleur intense diffuse, rétrosternale ;
- pression artérielle à 100/60 mmHg ;
- électrocardiogramme avec sus-décalage du segment ST en D2 D3 VF V5 V6 V7 V8 V9 (territoire inféro-latéral postérieur) ;
- troponine I : 3,3 ng/mL ;
- myoglobine : 216 μ g/L.

QUESTIONS

1. Comment la douleur peut-elle être soulagée ?

- a)** Aspirine IV.
- b)** Morphine *per os*.
- c)** Morphine par voie IV.
- d)** Analgésique non morphinique de type *Viscéralgine forte*.
- e)** Oxygénothérapie.

Une thrombolyse est pratiquée par **ténecteplase** (*Métalyse*) et le traitement suivant est mis en place :

- **aspirine** (*Aspégic*) : 250 mg par voie IV ;
- **aténolol** (*Ténormine*) : 5 mg par voie IV, suivi d'un malaise vagal avec pauses et bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, résolutif sous **atropine** à raison de 0,5 mg par voie IV.

2. Quelles sont les situations qui contre-indiqueraient de façon absolue les prescriptions mises en place chez ce patient ?

- a)** Antécédents hémorragiques.
- b)** Fréquence cardiaque à 50 battements par minute.
- c)** Ulcère gastroduodénal.
- d)** Diabète.
- e)** Âge supérieur à 75 ans.

Malgré le traitement mis en place, la douleur persiste et le patient est transféré en centre de coronarographie. Effectuée une heure après (SAMU), la coronarographie montre une occlusion de la coronaire droite et une sténose de l'artère circonflexe avec hypokinésie sévère postérieure et latérobasale. La fraction d'éjection systolique est de 48 %. Une double angioplastie est réalisée avec pose de 2 stents.

3. Parmi les médicaments suivants, lesquels doivent être prescrits dans le cadre de la prémédication avant angioplastie ?

- a)** Aspirine à la dose de 2 g/j.
- b)** Ténecteplase en bolus unique.
- c)** Héparine par voie intracoronaire à la dose de 30 à 100 UI.
- d)** Abciximab à raison de 70 UI/kg.

- e) Streptokinase en dose unique de 2 MU.

Les suites sont simples et permettent la sortie du patient avec le traitement suivant :

- **aténolol** (*Ténormine*) *per os* : 100 mg/j ;
- **pravastatine** (*Vasten*) : 20 mg/j ;
- **aspirine** (*Aspégic*) : 100 mg/j ;
- **clopidogrel** (*Plavix*) : 75 mg/j pendant 4 semaines.

Le test d'effort à 45 jours maximal est négatif. Le tabac est arrêté et le travail est repris à la 3^e semaine.

4. Parmi les médicaments suivants, lesquels entraînent une interaction médicamenteuse de niveau «contre-indication absolue» avec la prescription en cours chez ce patient ?

- a) Laxatifs stimulants.
- b) Méthotrexate (10 mg/semaine).
- c) Floctafénine.
- d) Furosémide.
- e) Captopril.

RÉPONSES

1. c), d), e)

- a) L'aspirine IV est administrée, mais à des doses antiagrégantes plaquettaires non antalgiques.
- b) c) La morphine peut être administrée mais elle est administrée par voie IV.
- d) Des analgésiques non morphiniques peuvent aussi être utilisés par voie IV, en particulier lorsque l'on craint les effets indésirables de la morphine, notamment le réflexe vagal.
- e) L'oxygénothérapie améliore le rapport apport/besoin et donc lutte contre l'ischémie entraînant indirectement un effet antalgique.

2. a), b), c)

- a) Les antécédents hémorragiques contre-indiquent l'utilisation des thrombolytiques.
- b) Une fréquence cardiaque inférieure à 55 battements/minute contre-indique l'utilisation des β -bloquants.
- c) L'ulcère gastroduodénal contre-indique l'utilisation des thrombolytiques, en raison du risque d'hémorragie, de même que la prescription d'aspirine.
- d) Le diabète nécessite de prendre des précautions lors d'un traitement aux β -bloquants mais ne les contre-indique pas.
- e) L'âge supérieur à 75 ans a longtemps été une contre-indication à la thrombolyse. Cela n'est plus le cas.

3. c), d)

- a) L'aspirine est recommandée avant angioplastie, mais à doses faibles de 350 mg/j.
- b) e) L'utilisation de thrombolytiques avant angioplastie n'a pas d'intérêt.
- c) L'héparine est recommandée à cette dose afin d'éviter une thrombose artérielle.
- d) L'abciximab, antagoniste des récepteurs plaquettaires GP IIb/IIIa est recommandé en prémédication afin d'éviter un thrombus d'origine plaquettaire.

4. c)

- a) Les laxatifs stimulants entraînent une réduction de la kaliémie. Leur association est seulement déconseillée avec le sotalol. Cette interaction n'est pas décrite avec les autres β -bloquants.
- b) L'association méthotrexate/aspirine est contre-indiquée en cas de posologie de méthotrexate supérieure à 15 mg/semaine. À doses moindres, il s'agit simplement d'une précaution d'emploi.
- c) L'association floctafénine/ β -bloquant est contre-indiquée car, en cas de choc ou d'hypotension sévère dus à la floctafénine, les β -bloquants réduisent les réactions cardio-vasculaires de compensation.
- d) Le furosémide peut être associé au traitement en place.
- e) Le captopril peut être associé sans problème au traitement en place.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMIODARONE TRIALS META-ANALYSIS INVESTIGATORS — Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure : meta-analysis of individual data from 6 500 patients in randomised trials. *Lancet*, 1997, 350 (9089), 1417-1424.

ANONYME — The ESPRIM trial : short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. *Lancet*, 1994, 344 (8915), 91-7.

ANONYME — Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999, 354 (9177), 447-55. Erratum in : *Lancet*, 2001, 357 (9256), 642.

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. — Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12; 324(7329) :71-86. Erratum in : *BMJ*, 2002, 324 (7330), 141.

ANTMAN E.M., ANBE D.T., ARMSTRONG P.W., BATES E.R., GREEN L.A., HAND M., HOCHMAN J.S., KRUMHOLZ H.M., KUSHNER F.G., LAMAS G.A., MULLANY C.J., ORNATO J.P., PEARLE D.L., SLOAN M.A., SMITH S.C. JR, ALPERT J.S., ANDERSON J.L., FAXON D.P., FUSTER V., GIBBONS R.J., GREGORATOS G., HALPERIN J.L., HIRATZKA L.F., HUNT S.A., JACOBS A.K. ; AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES (WRITING COMMITTEE TO REVISE THE 1999 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCAR-

- DIAL INFARCTION). — ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 2004, 110 (5), 588-636.
- ANTMAN E.M., MORROW D.A., MCCABE C.H., MURPHY S.A., RUDA M., SADOWSKI Z., BUDAJ A., LOPEZ-SENDON J.L., GUNERI S., JIANG F., WHITE H.D., FOX K.A., BRAUNWALD E.; EXTRACT-TIMI 25 INVESTIGATORS. — Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (14), 1477-88. Epub 2006 Mar 14.
- ARNOLD A.E.R., SIMOONS M.L. — Thrombolytic therapy for evolving myocardial infarction needs an approach that integrates benefit and risk. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 1502-1509.
- ASSENT 2 (ASSESSMENT OF THE SAFETY AND EFFICACY OF A NEW THROMBOLYTIC) INVESTIGATORS. — Single-bolus ténecteplase compared with front-loaded altéplase in acute myocardial infarction : the ASSENT-2 double blind randomised trial. *Lancet*, 1999, 354, 716-722.
- ASSENT 3 (ASSESSMENT OF THE SAFETY AND EFFICACY OF A NEW THROMBOLYTIC REGIMEN) INVESTIGATORS — Efficacy and safety of ténecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin : the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001, 358 (9282), 605-613.
- ASSENT 4 – PCI (ASSESSMENT OF THE SAFETY AND EFFICACY OF A NEW TREATMENT STRATEGY WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION INVESTIGATORS) — Primary versus ténecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI) : randomised trial. *Lancet*. 2006, 367 (9510), 569-578.
- BARBASH G.I., BIRNBAUM Y., BOGAERTS K., HUDSON M., LESAFFRE E., FU Y., GOODMAN S., HOUBRACKEN K., MUNSTERS K., GRANGER C.B., PIEPER K., CALIFF R.M., TOPOL E.J., VAN DE WERF F. — Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (gusto I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (assent 2) studies. *Circulation*, 2001, 103 (7), 954-60.
- BASSAND J.P., DANCHIN N., FILIPPATOS G., GITT A., HAMM C., SILBER S., TUBARO M., WEIDINGER F. — Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005, 26 (24), 2733-41. Epub 2005 Nov 25.
- BETRIU A., MASOTTI M. — Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 95 (1), 100-1. Review.
- BHATT D.L., FOX K.A., HACKE W., BERGER P.B., BLACK H.R., BODEN W.E., CACOUN P., COHEN E.A., CREAGER M.A., EASTON J.D., FLATHER M.D., HAFFNER S.M., HAMM C.W., HANKEY G.J., JOHNSTON S.C., MAK K.H., MAS J.L., MONTALESCOT G., PEARSON T.A., STEG P.G., STEINHUBEL S.R., WEBER M.A., BRENNAN D.M., FABRY-RIBAUDO L., BOOTH J., TOPOL E.J.; CHARISMA INVESTIGATORS — Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (16), 1706-17. Epub 2006 Mar 12.
- BOISSEL J.-P., LEIZOROVICZ A., PICOLET H., PEYRIEUX J.-C. FOR THE APSI INVESTIGATORS. — Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 251-260.
- BONNEFOY E., LAPOSTOLLE F., LEIZOROVICZ A., STEG G., MCFADDEN E.P., DUBIEN P.Y., CATTAN S., BOULLENGER E., MACHECOURT J., LACROUTE J.M., CASSAGNES J., DISSAIT F., TOUBOUL P. — Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction : a randomised study. *Lancet*, 2002, 360 (9336), 825-9.
- BONNET J.-L., DOMERGUE R., MARTIN C. — Prise en charge préhospitalière de l'infarctus du myocarde évolutif. *Revue du SAMU*, 1997, 4, 172-178.
- CANNON C.P. — Exploring the issues of appropriate dosing in the treatment of acute myocardial infarction : potential benefits of bolus fibrinolytic agents. *Am. Heart J.*, 2000, 140, S154-160.
- CANNON C.P., STEINBERG B.A., MURPHY S.A., MEGA J.L., BRAUNWALD E. — Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48 (3), 438-445. Epub 2006 Jul 12.
- CANTO J.G., EVERY N.R., MAGID D.J., ROGERS W.J., MALMGREN J.A., FREDERICK P.D., FRENCH W.J., TIEFENBRUNN A.J., MISRA V.K., KIEFE C.I., BARRON H.V. — The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342 (21), 1573-1580.
- CAPRIE STRERING COMMITTEE. — A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348, 1329-1339.
- CASTAIGNE A., BENACERAF S. — Intérêt de l'aspirine dans la pathologie coronaire. Un rapport bénéfices/risques positif dans tous les cas. *Rev. Praticien*, 1997, 11 (397), 11-14.
- DELAHAYE F., BORY M., COHEN A., DANCHIN N., DE GEVIGNY G., DELLINGER A., FRABOULET J.Y., GAYET J.L., GUIZE L., IUNG B., MABO P., MONPERE C., STEG P.G., THOMAS D.; GROUPE ÉPIDÉMIOLOGIE ET PREVENTION. — Recommendations of the French Society of Cardiology concerning the treatment of myocardial infarction after the acute phase. Epidemiology and Prevention Group. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 2001, 94 (7), 697-738.
- DE LORGERIL M., RENAUD S., MAMELLE N., SALEN P., MARTIN J.L., MONJAUD I., GUIDOLLET J., TOUBOUL P., DELAYE J. — Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994, 343 (8911), 1454-9. Erratum in : *Lancet* 1995, 345 (8951), 738.
- FAJADET J., MORICE M.C., BODE C., BARRAGAN P., SERRUYS P.W., WIJNS W., CONSTANTINI C.R., GUERMONPREZ J.L., ELTCHANINOFF H., BLANCHARD D., BARTORELLI A., LAARMAN G.J., PERIN M., SOUSA J.E., SCHULER G., MOLNAR F., GUAGLIUMI G., COLOMBO A., BAN HAYASHI E., WULFERT E. — Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents : three year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005, 111 (8), 1040-1044. Epub 2005 Feb 21.
- FIBRINOLYTIC THERAPY TRIALISTS' (FTT) COLLABORATIVE GROUP. — Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction : collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1 000 patients. *Lancet*. 1994, 343 (8893), 311-322. Review. Erratum in : *Lancet* 1994, 343 (8899), 742.

8. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

- FONAROW G.C., WRIGHT R.S., SPENCER F.A., FREDRICK P.D., DONG W., EVERY N., FRENCH W.J.; NATIONAL REGISTRY OF MYOCARDIAL INFARCTION 4 INVESTIGATORS. — Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am. J. Cardiol.* 2005, 96 (5), 611-616.
- FORMAN D.E., RICH M.W. — Management of acute myocardial infarction in the elderly. *Drugs Aging*, 1996, 8 (5), 358-377.
- FOX K.A., MEHTA S.R., PETERS R., ZHAO F., LAKKIS N., GERSH B.J., YUSUF S.; CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT ISCHEMIC EVENTS TRIAL — Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome : the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*, 2004, 110 (10), 1202-1208. Epub 2004 Aug 16.
- FREEMANTLE N., CLELAND J., YOUNG P., MASON J., HARRISON J. — Beta Blockade after myocardial infarction : systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999, 318 (7200), 1730-1737.
- GERSHLICK A.H., STEPHENS-LLOYD A., HUGHES S., ABRAMS K.R., STEVENS S.E., UREN N.G., DE BELDER A., DAVIS J., PITT M., BANNING A., BAUMBACH A., SHIU M.F., SCHOFIELD P., DAWKINS K.D., HENDERSON R.A., OLDROYD K.G., WILCOX R.; REACT TRIAL INVESTIGATORS — Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353 (26), 2758-68.
- GISSI-2 (GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLO STREPTOKINASI NELL'INFARTO MIocardico) — A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 1990, 336, 65-71.
- GISSI-3 (GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INFARTO MIocardico) — Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1994, 343, 1115-1122.
- GROLIER G., LÉCLUSE E., HAMON M., POTIER J.-C. — Revascularisation tardive après infarctus du myocarde. *Lettre de la thrombolyse*, 1998, 23, 55-60.
- GUSTO ANGIOGRAPHIC INVESTIGATORS — The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329 (22), 1615-1622. Erratum in : *N. Engl. J. Med.* 1994, 330 (7), 516.
- HAÏAT R. — IEC après infarctus du myocarde. *Concours Méd.*, 1998, 120 (14), 1019-1022.
- HELFT G. — Prévention secondaire dans l'infarctus du myocarde. traitement antithrombotique. *Concours Méd.*, 1998, 120 (15), 1103-1105.
- HENDIRI T., MARTIN W., CAMENZIND E. — La prévention secondaire après un infarctus du myocarde. *Med. Hyg.*, 2001, 59, 1230-1233.
- HOPE (THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION) INVESTIGATORS. — Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N. Eng. J. Med.*, 2000, 342, 145-153.
- INTERNATIONAL JOINT EFFICACY COMPARISON THROMBOLYTICS. Randomized. — Double-blind comparaison of réteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT) : trial to investigate equivalence. *Lancet*, 1995, 346, 329-336.
- ISIS-2, (SECOND INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL COLLABORATIVE GROUP) — Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet*, 1988, II, 349-360.
- ISIS-3 (THIRD INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL COLLABORATIVE GROUP). — A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin and heparin vs heparin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1992, 339, 753-770.
- ISIS-4 COLLABORATIVE GROUP. ISIS-4. — A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1995, 345, 669-685.
- JAFRI S.M., BORZAK S., GOLDBERGER J., GHEORGHIDE M. — Role of antiarrhythmic agents after myocardial infarction with special reference to the EMIAT and CAMIAT trials of amiodarone. European myocardial infarct amiodarone trial. Canadian amiodarone myocardial infarction trial. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1998, 41 (1), 65-70.
- JESPERSEN C.M., FISCHER HANSEN J., SPANGE MORTENSEN L. AND THE DANISH STUDY GROUP ON VERAPAMIL IN MYOCARDIAL INFARCTION. — The pronostic significance of postinfarction angina pectoris and prognosis. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 270-276.
- KENNEDY H.L. — Beat-blocker prevention of proarrhythmia and proischemia : clues from CAST, CAMIAT, and EMAIAT. Cardiac arrhythmia suppression trial. Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial. European myocardial infarct amiodarone trial. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80 (9), 1208-1211.
- LOUBEYRE C., MORICE M.C., LEFEVRE T., PIECHAUD J.F., LOUWARD Y., DUMAS P. — A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39 (1), 15-21.
- LANDAU C., LANGE R.A., HILLIS L.D. — Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New Engl. J. Med.*, 1994, 330 (14), 981-993.
- LATE STUDY GROUP. — Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*, 1992, 342, 759-766.
- LINCOFF A.M., BITTL J.A., HARRINGTON R.A., FEIT F., KLEIMAN N.S., JACKMAN J.D., SAREMBOCK I.J., COHEN D.J., SPRIGGS D., EBRAHIMI R., KEREN G., CARR J., COHEN E.A., BETRIU A., DESMET W., KERELAKES D.J., RUTSCH W., WILCOX R.G., DE FEYTER P.J., VAHANIAN A., TOPOL E.J.; REPLACE-2 INVESTIGATORS. — Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention : REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003, 289 (7), 853-863. Erratum in : *JAMA*. 2003, 289 (13), 1638.
- MCMAHON S., COLLINS R., PETO R., KOSTER R.W., YUSUF S. — Effect of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. *JAMA*, 1988, 260, 1910-1916.
- MACHECOURT J., BONNEFOY E., VANZETTO G., MOTREFF P., MARLIERE S., LEIZOROVICZ A., ALLENET B., LACROUTE J.M., CASSAGNES J., TOUBOUL P. — Primary angioplasty is cost-minimizing compared with pre-hospital thrombolysis for

- patients within 60 min of a percutaneous coronary intervention center : the Comparison of Angioplasty and Pre-hospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) cost-efficacy sub-study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45 (4), 515-524.
- MAGGIONI A.P., SESSA F., LATINI R., TOGNONI G. — Treatment of acute myocardial infarction today. *Am. Heart J.*, 1997, 134, S9-S14.
- MAHAFFEY K.W., GRANGER C.B., COLLINS R., O'CONNOR C.M., OHMAN E.M., BLEICH S.D. *et al.* — Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 77, 551-556.
- MALMBERG K., RYDEN L., EFENDIC S., HERLITZ J., NICOL P., WALDENSTROM A., WEDEL H., WELIN L. — Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study) : effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26 (1), 57-65.
- METZ B.K., TOPOL E.J. — Heparin as an adjuvant to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Biomed Pharmacother.*, 1996, 50, 243-253.
- MONTALESCOT G., ANDERSEN H.R., ANTONIUCI D., BETRIU A., DE BOER M.J., GRIP L., NEUMANN F.J., ROTHMAN M.T. — Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2004, 90 (6), e37.
- OPIE L.H., LÜSCHER T.F., FERRARI R., FISCHER HANSEN J. — How European cardiologists perceive the role of calcium antagonists in follow-up after myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, A134-138.
- PEDERSEN T.R., FAERGEMAN O., KASTELEIN J.J., OLSSON A.G., TIKKANEN M.J., HOLME I., LARSEN M.L., BENDIKSEN F.S., LINDAHL C., SZAREK M., TSAI J. ; INCREMENTAL DECREASE IN END POINTS THROUGH AGGRESSIVE LIPID LOWERING (IDEAL) STUDY GROUP. — High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction : the IDEAL study : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005, 294 (19), 2437-2445. Erratum in : *JAMA.* 2005, 294 (24), 3092.
- PERRET F., OWLYA R. — Le patient à risque et la prévention secondaire individualisée. *Med. Hyg.*, 1998, 56, 1265-1272.
- PYOROLA K., DE BACKER G., GRAHAM I. *et al.* — Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the task force of the European society of Cardiology, European atherosclerosis society and European society of hypertension. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 1300-1331.
- QUILICI J., ARRAN A., FOURCADE L., BONNET J.L., BORY M. — Choc cardiogénique. *La lettre de la Thrombolyse*, 2000, 31, 43-46.
- RAPAPORT E., GHEORGHIADE M. — Pharmacologic therapies after myocardial infarction. *Am. J. Med.*, 1996, 101, 61S-70S.
- ROTH A., ELKAYAM U. — Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, 751-762.
- SABATINE M.S., CANNON C.P., GIBSON C.M., LOPEZ-SENDON J.L., MONTALESCOT G., THEROUX P., CLAEYS M.J., COOLS F., HILL K.A., SKENE A.M., MCCABE C.H., BRAUNWALD E. ; CLARITY-TIMI 28 INVESTIGATORS — Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352 (12), 1179-89. Epub 2005 Mar 9.
- SACKS F.M., PFEFFER M.A., MOYÉ L., BROWN L.E., HAMM P., COLE T.G. *et al.* — Rationale and design of a secondary prevention trial lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction : the Cholesterol and Recurrent events trial (CARE). *Am. J. Cardiol.*, 1991, 68, 1436-1446.
- SLEIGHT P. — Professor Peter Sleight's reflections on the use of β -blocking agents after myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1997, 134 (2), S15-S20.
- SMITH S.T. — Acute myocardial infarction. In : Rakel R.G., *Conn's current therapy*, 1997, 324-330.
- SPERTUS J.A., KETTELKAMP R., VANCE C., DECKER C., JONES P.G., RUMSFELD J.S., MESSENGER J.C., KHANAL S., PETERSON E.D., BACH R.G., KRUMHOLZ H.M., COHEN D.J. — Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement : results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006, 113 (24), 2803-9. Epub 2006 Jun 12.
- SPEED GROUP. — Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 101, 2788-2794.
- STONE G.W., BRODIE B.R., GRIFFIN J.J., COSTANTINI C., MORICE M.C., ST GOAR F.G., OVERLIE P.A., POPMA J.J., MCDONNELL J., JONES D., O'NEILL W.W., GRINES C.L. — Clinical and angiographic follow-Up after primary stenting in acute myocardial infarction : the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation.* 1999, 99 (12), 1548-54.
- STRINGER K.A., LOPEZ L.M. — *Acute myocardial infarction. Dipiro Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach*, Appleton & Lange, 3rd edition, 1997, 295-322.
- SWAN H.J., GERSH B.J., GRABOYS T.B. *et al.* — Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 7. Evaluation and management of risk factors for the individual patient (case management). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 1030-1039.
- THE EUROPEAN MYOCARDIAL INFARCTION PROJECT GROUP — Indications for fibrinolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 383-389.
- THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. — Randomised trial of cholesterol lowering 4 444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*, 1994, 344, 1383-1389.
- THOMAS D. — Prévention secondaire après infarctus du myocarde. Une indication pour la prise en charge active de la cholestérolémie. *Concours Méd.*, 1998, 120 (9), 600-602.
- TOPOL E.J. ; GUSTO V INVESTIGATORS — Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition : the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001, 357 (9272), 1905-2014.
- TORP-PEDERSEN C., KOBER L., BURCHARDT H. — The place of angiotensin-converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1997, 134, S25-S30.
- VAN DE WERF F., ARDISSINO D., BETRIU A., COKKINOS D.V., FALK E., FOX K.A., JULIAN D., LENGUEL M., NEUMANN F.J., RUZYLO W., THYGESEN C., UNDERWOOD S.R., VAHANIAN A., VERHEUGT F.W., WIJNS W. ; TASK FORCE ON THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY — Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of

8. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

- Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2003, 24 (1), 28-66.
- VOGT P. — Utilisation des nouveaux antiplaquettaires. *Med. Hyg.*, 2001, 59, 1245-1249.
- WALLENTIN L., GOLDSTEIN P., ARMSTRONG P.W., GRANGER C.B., ADGEY A.A., ARNTZ H.R., BOGAERTS K., DANAYS T., LINDAHL B., MAKIJARVI M., VERHEUGT F., VAN DE WERF F. — Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting : the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003, 108 (2), 135-42. Epub 2003 Jul 7.
- WINSLOW E., BOHANNON N., BRUNTON S.A., MAYHEW H.E. — Lifestyle modification : weight control, exercise, and smoking cessation. *Am. J. Med.*, 1996, 101, 4A, 25S-33S.
- YUSUF S., ANAND S., AVEZUM A., FLATHER M., COUTINHO M. — Treatment for acute myocardial infarction. Overview of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.*, 1996, 17, suppl. F, 16-29.
- YUSUF S., MEHTA S.R., CHROLAVICIUS S., AFZAL R., POGUE J., GRANGER C.B., BUDAJ A., PETERS R.J., BASSAND J.P., WALLENTIN L., JOYNER C., FOX K.A.; OASIS-6 TRIAL GROUP. — Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction : the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006, 295 (13), 1519-1530. Epub 2006 Mar 14.
- ZUANETTI G., LATINI R., MAGGIONI A.P., FRANZOSI M., SANTORO L., TOGNONI G. — Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction : data from the GISSI-3 study. *Circulation*. 1997, 96 (12), 4239-4245.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	158
Rappel d'électrophysiologie	158
Tissu nodal	158
Électrophysiologie cardiaque	158
Troubles de l'automatisme cardiaque	158
Physiopathologie	160
Tableaux cliniques	161
Méthodes d'investigation	163
Antiarythmiques	163
Classification et mécanismes d'action	163
Médicaments disponibles	164
Critères de choix thérapeutique	166
Principes de base	166
Abstention médicamenteuse	166
Traitement épisodique	166
Traitement de fond	166
Associations favorables d'antiarythmiques ...	167
Traitement non médicamenteux	167
Traitement des tachycardies supraventriculaires ..	167
Extrasystoles auriculaires	167
Flutter et tachysystolie auriculaires	167
Fibrillation auriculaire (arythmie complète ou tachyarythmie complète)	168
Tachycardies de Bouveret	169
Traitement des préexcitations ventriculaires ..	170
Traitement d'une crise de tachycardie dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White	170
Prévention des récidives de préexcitations ventriculaires	170
Traitement des arythmies ventriculaires en dehors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde	170
Extrasystoles ventriculaires	170
Tachycardies ventriculaires	170
Traitement antiarythmique en phase aiguë de l'infarctus du myocarde	171
Rythme idioventriculaire accéléré RIVA	171
Arythmies justifiant un traitement spécifique ..	172
Torsades de pointes	172
Fibrillation ventriculaire	172
Troubles du rythme de l'intoxication digitale ..	172
Autres	172
Optimisation thérapeutique	173
Optimisation posologique	173
Posologies	173
Adaptation posologique	173
Optimisation de l'administration	175
Prévention de l'iatropathologie	175
Prévention des risques majeurs	175
Prévention des effets indésirables	175
CE QU'IL FAUT RETENIR	181
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	182
Références bibliographiques	184

9

Traitement des dysrythmies cardiaques

Chapitre révisé pour cette édition par :

Voa Ratsimbazafy

*Praticien hospitalier, pharmacien, CHU Dupuytren;
chargée de cours de pharmacie clinique,
Limoges, France*

Claude Cassat

*Praticien hospitalier, cardiologue, CHU Dupuytren,
Limoges, France*

Roger Leverage

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Lariboisière, Paris;
professeur, pharmacie clinique, Rennes, France*

Nos remerciements à

Bertrand Clerc

*interne en pharmacie au département de pharmacie
du CHU de Besançon, pour la relecture
et la révision de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

RAPPEL D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Tissu nodal

Le tissu nodal a pour rôle d'organiser et de synchroniser l'activité contractile du myocarde (figure 9.1). Anatomiquement, il permet d'assurer la jonction d'une structure à l'autre tandis que, sur le plan physiologique, il se comporte comme un système de hiérarchisation et de contrôle de l'influx, avec des structures de conduction rapide et des structures de filtres. L'ensemble assure un automatisme cardiaque normal sous la dépendance du système sympathique excitateur et du système parasympathique freinateur.

Électrophysiologie cardiaque

► Potentiel d'action (figure 9.2)

Au repos, les cellules cardiaques sont polarisées, plus négatives à l'intérieur qu'à l'extérieur de leur membrane. Le potassium est plus concentré dans la cellule que dans le liquide extracellulaire ($\times 30$ mV), contrairement au sodium dont la concentration est plus élevée à l'extérieur ($\times 10$ mV) (Aliot, 1987; Brembilla-Perrot, 1987; Duchêne-Marullaz, 1998; Dupuis, 1988; Grolleau, 1995; Roden, 1998).

Les gradients ioniques sont maintenus par des pompes, mais les échanges se font aussi de façon passive grâce à la perméabilité sélective des membranes. À l'occasion d'un stimulus électrique, des ions pénètrent dans la cellule cardiaque par l'intermédiaire de canaux qui laissent passer un ion spécifique. On distingue ainsi un canal sodique, un canal calcique et plusieurs canaux potassiques.

Phase 0. — Lorsque l'excitation provenant d'autres cellules déjà activées arrive au niveau d'une fibre cardiaque et qu'elle est d'une durée et d'une amplitude suffisantes, un flux entrant rapide de Na^+ est responsable de la dépolarisation rapide ou phase 0. Durant cette phase, un deuxième courant entrant de Ca^{2+} , est lentement activé. Sa densité étant faible, il n'intervient pratiquement pas dans la phase 0 du potentiel d'action.

Phase 1. — Une repolarisation rapide se produit ensuite, phase 1, qui résulte à la fois d'une inactivation progressive du courant précédent et de l'inactivation d'un courant entrant de Cl^- de courte durée.

Phase 2. — L'inactivation du canal calcique permet, par sa lenteur, le maintien d'un certain état de dépolarisation responsable de la phase 2 ou plateau du potentiel d'action.

Phase 3. — L'inactivation des courants entrants sodique et calcique, mais surtout la mise en place d'un courant sortant de K^+ produisent la repolarisation terminale ou phase 3 du potentiel d'action.

Phase 4. — Bien que les cellules cardiaques soient excitables pendant la phase 4, diastole, une perméabilité

sélective au K^+ permet le maintien d'un potentiel de repos aux environs du potentiel d'équilibre du potassium. Pendant cette phase, un stimulus externe capable de porter le potentiel de membrane au potentiel seuil, va initier un nouveau cycle.

► Potentiel de repos

La plupart des cellules cardiaques ont un potentiel de repos stable. Toutefois, dans certaines fibres, la diminution du courant potassique sortant se poursuit pendant la phase 4 et permet une dépolarisation spontanée. Cette dernière amène la cellule au seuil de potentiel et occasionne à nouveau un potentiel d'action : c'est la dépolarisation diastolique lente (DDL). Cette exception cardiaque est garante de l'« automatisme ».

Physiologiquement, la naissance de l'influx se produit au niveau des cellules du nœud sinusal qui possèdent l'automatisme le plus rapide.

Le rythme propre des cellules automatiques est d'autant plus lent qu'elles se situent vers le ventricule.

► Excitabilité et période réfractaire

L'excitabilité est la possibilité pour une cellule cardiaque de répondre à une stimulation appropriée et d'initier un potentiel d'action. Le seuil de potentiel de membrane auquel la cellule doit être portée pour initier la phase 0 du potentiel d'action est un index de l'excitabilité cardiaque. La capacité de réponse d'une fibre cardiaque dépend de son potentiel de membrane au moment de l'excitation. La vitesse de conduction de l'influx est également fonction du potentiel transmembranaire. Quand une fibre est dépolarisée, la vitesse de conduction y est ralentie.

La période réfractaire est celle qui fait suite au potentiel d'action. Il s'agit d'une période pendant laquelle la cellule est peu ou pas excitable.

► Caractéristiques du potentiel d'action selon le type de fibre

Schématiquement, il existe deux types d'activité électrique dans les cellules cardiaques selon qu'il s'agisse de « fibres à réponse rapide » ou de « fibres à réponse lente » (Aliot, 1987; Duchêne-Marullaz, 1998; Dupuis, 1988; Grolleau, 1995; Roden, 1998) (tableau 9.1).

TROUBLES DE L'AUTOMATISME CARDIAQUE

Il faut distinguer :

- les troubles du rythme avec accélération de l'automatisme cardiaque, nécessitant une thérapeutique antiarythmique ;
- les troubles de la conduction, caractérisés par un ralentissement de cet automatisme et requérant une stimulation (Daubert, 1990).

Figure 9.1.
Représentation
schématique
du tissu nodal.

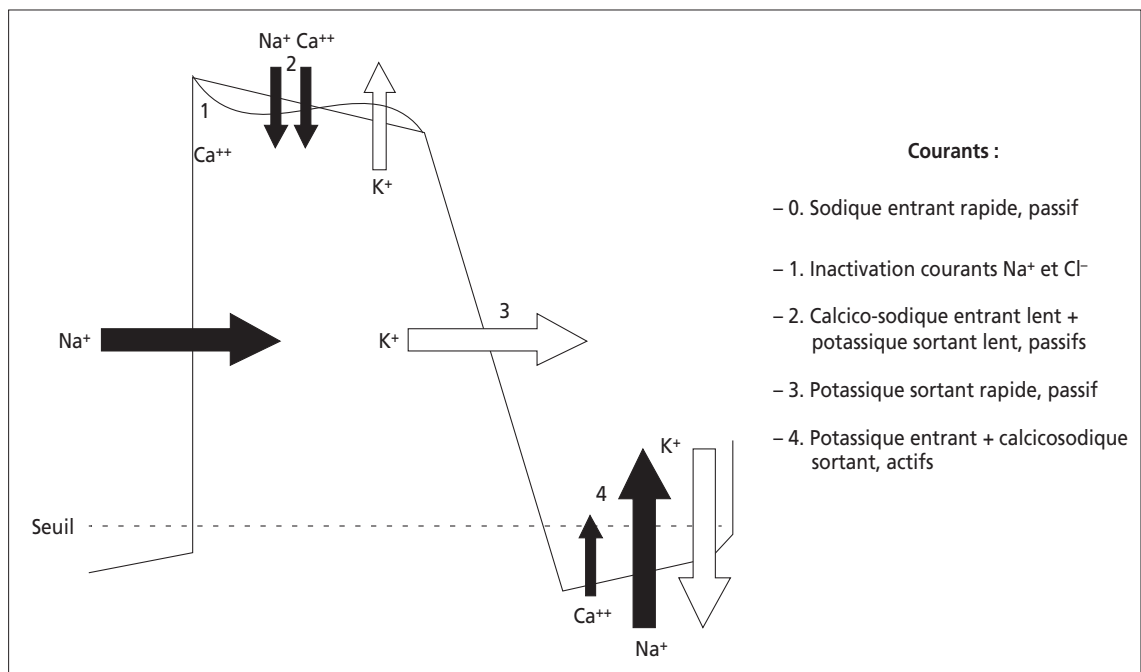
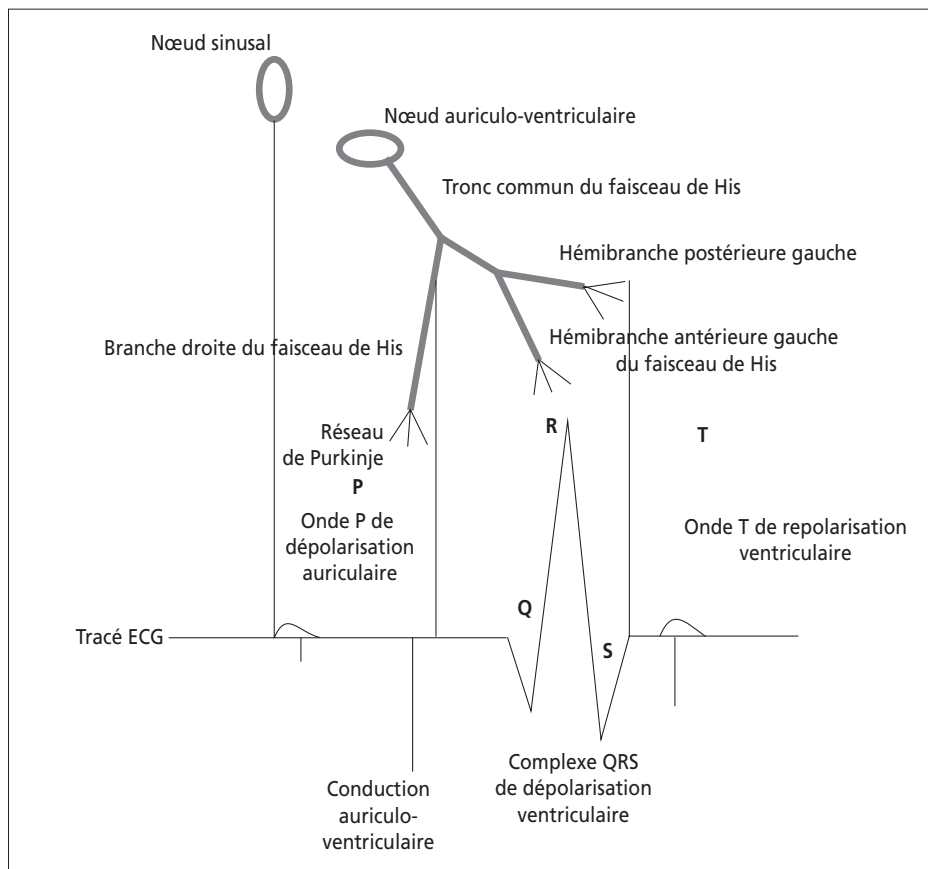


Figure 9.2. Représentation schématique du potentiel d'action.

Tableau 9.1. Activités électriques des fibres musculaires cardiaques.

	Fibres à réponse rapide	Fibres à réponse lente
Vitesses de conduction de l'influx	Rapide (0,3 à 3 m/s)	Lente (0,01 à 0,10 m/s)
Localisations	Fibres musculaires auriculaires Fibres musculaires ventriculaires Fibres du système His-Purkinje	Nœud sinusal Région centrale du nœud auriculo-ventriculaire Anneaux auriculo-ventriculaires Feuillets tricuspides et mitraux
Caractéristiques	Polarisation membranaire de repos importante (-75 à -90 mV) Potentiel seuil -7 mV Montée rapide de la phase 0 Vitesse de conduction élevée Grande amplitude de dépolarisation (100 à 130 mV)	Polarisation membranaire de repos faible (-60 à -70 mV) Montée lente de la phase 0 Vitesse de conduction lente Faible amplitude du potentiel d'action (60 mV) Absence de phase 1 Faible ou absence de phase 2 (plateau)
Influences de l'environnement extracellulaire	L'automatisme des fibres de Purkinje est diminué par des concentrations extracellulaires élevées de calcium, voire supprimé par des concentrations extracellulaires basses de sodium ou élevées de potassium. La présence d'acétylcholine dans cet environnement a peu d'effet tandis que les catécholamines augmentent leur automatisme	L'automatisme du nœud sinusal est peu sensible au potassium extracellulaire alors qu'il est accéléré par des concentrations extracellulaires élevées de calcium. Si la présence d'acétylcholine dans cet environnement supprime l'automatisme, les catécholamines l'augmentent. La stimulation rapide entraîne une dépression des pacemakers normaux, plus marquée toutefois dans le système His-Purkinje que dans le nœud sinusal

Physiopathologie

(Aliot, 1987 ; Duchêne-Marullaz, 1998 ; Dupuis, 1988 ; Grolleau, 1995 ; Roden, 1998)

► Les anomalies du rythme cardiaque

• Les troubles du rythme

Parmi les troubles du rythme, on distingue les extrasystoles (systoles prématurées), plus ou moins isolées ou complexes, et les rythmes anormaux, ectopiques. L'hyperexcitabilité cardiaque peut toucher chacune des parties du myocarde, avec des caractéristiques et des conséquences cliniques spécifiques : troubles du rythme auriculaires, jonctionnels, ventriculaires. Les mécanismes de cette hyperexcitabilité sont nombreux, mais schématiquement dominés par deux phénomènes : l'existence de foyers ectopiques et les circuits de réentrée.

Les foyers ectopiques siègent :

- dans le tissu nodal différencié : automaticité normale exagérée due à des anomalies métaboliques, à une ischémie, ou sous influence du système nerveux sympathique ;
- dans le myocarde indifférencié : automaticité anormale générée avec acquisition d'un automatisme pathologique dans certaines conditions, là encore métaboliques, ischémiques, nerveuses.

Sur le plan électrophysiologique, on peut distinguer post-dépolarisations précoces (syndrome du QT long) et post-dépolarisations retardées (cardiomyopathie hypertrophique, hypokaliémie, etc.).

Les circuits de réentrée sont responsables de nombreux troubles du rythme.

Ce phénomène repose sur la coexistence d'une hétérogénéité de conduction au sein d'un même territoire, avec des voies lentes et des voies rapides, chacune ayant une vitesse de conduction, une période réfractaire et des caractéristiques d'excitabilité spécifiques. Dans certaines conditions, une activation autoentretenu peut se créer d'une branche à l'autre pouvant, de plus, être responsable de l'activation des structures nodales et myocardiques adjacentes. Plusieurs types de réentrées sont possibles :

- les macroréentrées : les circuits sont très larges, souvent bien individualisés sur le plan anatomique, et donc facilement accessibles à une radiofréquence (flutter auriculaire, syndrome de Wolff-Parkinson-White, tachycardie ventriculaire post-infarctus, etc.) ;
- les microréentrées sont des circuits plus limités mais encore individualisables (nœud d'Aschoff-Tawara, maladie de Bouveret par réentrée intranodale, etc.) ;
- les réentrées microscopiques, non individualisables telles que la fibrillation auriculaire par exemple.

Il faut noter que troubles du rythme et troubles de la conduction peuvent s'associer : tel est le cas dans la parasystolie.

• Les troubles de la conduction

On distingue, selon la voie de conduction ralentie, les blocs sino-auriculaires, les blocs auriculo-ventriculaires ou BAV (Djane et Deharo, 1999) et, à l'étage ventriculaire (Chapelon-Abrieu, 2005), les blocs sous-hissiens et les blocs de branche. Le blocage de la conduction est soit partiel, ne donnant pas ou peu (respectivement bloc de type I et bloc de type II) d'anomalie clinique, soit complet (bloc de type III) et responsable d'accidents graves, syncope et malaises. La seule activité automatique est alors

assurée par le pacemaker physiologique sous-jacent toujours plus lent.

► Étiologies des troubles du rythme

Les étiologies, organiques ou simples causes déclenchantes, des arythmies sont nombreuses :

- fonctionnelles, nerveuses (influences sympathique et parasympathique) ;
- métaboliques (hypokaliémie, hypercalcémie), iatrogènes (digitaliques, bêtabloquants, etc.) ;
- organiques (cardiopathies ischémiques, dysplasie du ventricule gauche droit, etc.).

Un élément essentiel de la prise en charge est de déterminer, dans le bilan d'une arythmie, si le trouble survient sur une cardiopathie existante ou non.

► Les conséquences des arythmies

Elles sont variables selon l'étage et le type d'arythmie, mais les risques les plus importants sont :

- d'ordre hémodynamique, en particulier lorsque le fonctionnement ventriculaire est perturbé, dans le sens d'un ralentissement (BAV complet) ou dans le sens d'une accélération (fibrillation auriculaire à conduction ventriculaire rapide, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire), par une inefficacité voire un arrêt circulatoire. La perte de la systole auriculaire, dans les fibrillations auriculaires par exemple, est péjorative seulement lorsque la fonction ventriculaire est elle-même atteinte.
- d'ordre thrombotique. Tout trouble du rythme, en particulier lorsqu'il est rapide et générateur de stase sanguine, est responsable de la formation de thrombi au potentiel emboligène majeur (accidents vasculaires cérébraux, embolies artérielles des membres inférieurs, etc.) et d'autant plus néfaste qu'il menace la circulation artérielle vers les organes vitaux. Ce risque majeur justifie, dans ces cas, l'utilisation systématique d'antithrombotiques, et le plus souvent d'anticoagulants à doses efficaces.

Tableaux cliniques

► Troubles du rythme étage par étage

• L'étage sinusal

Le nœud sinusal génère un rythme cardiaque qui s'adapte en permanence aux besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme (Medvedowsky, 1990) sous influence des systèmes sympathique et parasympathique. Le plus souvent, il s'agit de troubles de la conduction. La dysfonction sinusale occupe une place importante dans la pathologie rythmique cardiaque à la fois par sa fréquence et ses implications thérapeutiques. Près de la moitié des indications de la stimulation cardiaque définitive concerne la maladie du sinus. Elle peut survenir au cours de l'ischémie myocardique aiguë, de maladies infectieuses ou inflammatoires, au décours de la cardioversion électrique, mais elle peut aussi avoir une origine iatrogène (digitaliques, quinine, amiodarone, etc.). La dysfonction sinusale chronique paraît le plus souvent idiopathique ou survient dans un con-

texte pathologique : cardiopathies ischémiques, amyloses, collagénoses, hémochromatose, etc.

Bradycardies sinuses. — Elles peuvent être chroniques ou intermittentes, classées en mineures (59 à 50 battements par minute ou bpm), modérées (49 à 40 bpm) et majeures (< 40 bpm). Elles ne sont rattachées au dysfonctionnement sinusal qu'en l'absence de toute autre cause, notamment iatrogène ;

Tachycardies sinuses. — Elles sont très fréquentes mais toujours secondaires à un facteur déclenchant qui sera la clé du traitement : neurotonie, hyperthyroïdie, fièvre, insuffisance cardiaque ;

Syndrome bradycardie-tachycardie et son tableau clinique principal **la maladie de l'oreillette ou maladie rythmique auriculaire.** — Elle représente l'association anarchique et aléatoire d'épisodes de bradycardies sinuses et de tachycardies supraventriculaires séparées par des phases de rythme sinusal. La tachycardie la plus fréquente est la fibrillation atriale. L'évolution peut se compliquer d'un passage à la chronicité du trouble du rythme. Elle peut aussi se compliquer de troubles conductifs auriculo-ventriculaires ou d'embolies systémiques. Le traitement associe une prévention des tachycardies supraventriculaires par un traitement médicamenteux antiarythmique et la pose d'un stimulateur cardiaque pour pallier les bradycardies (Chauvin, 1998 ; Medvedowsky, 1994).

• Troubles du rythme à l'étage auriculaire

Extrasystoles auriculaires : ESA (Babuty *et al.*, 2004).

— Ce sont des battements cardiaques prématurés et ectopiques naissant au niveau de l'oreillette, la jonction auriculo-ventriculaire ou le ventricule. Cette arythmie est fréquente, parfois gênante du fait de sensations de palpitation, sans conséquence sur le plan hémodynamique sauf si les extrasystoles sont très nombreuses. Le plus souvent secondaires, sans cardiopathie sous-jacente, elles sont généralement bénignes, généralement sans retentissement hémodynamique, mais peuvent avoir une certaine valeur pronostique d'arythmies plus sévères, surtout quand elles compliquent des cardiopathies. Les extrasystoles auriculaires sont le plus souvent bénignes sauf chez les sujets âgés, avec ou sans cardiopathies (Babuty, 1998).

Flutter auriculaire et tachycardies atriales non flutteriennes. — Lié à une macroréentrée dans l'oreillette droite, il s'agit d'un trouble du rythme très fréquent. Le flutter commun se propage dans l'oreillette dans le sens antihoraire. Il est responsable d'une tachycardie atriale rapide de l'ordre de 300 cycles/min avec des ondes p caractéristiques « en toit d'usines ». Le flutter inverse tourne dans le sens horaire. Il existe d'autres formes, dites atypiques, de diagnostic ECG plus délicat, et moins accessibles aux techniques de radiofréquence.

Fibrillation auriculaire : FA (Brembilla-Perrot, 2002).

— Elle est caractérisée par une activité électrique anarchique consécutive à la propagation de multiples ondes de dépolarisation de durée et d'extension variables au sein des oreillettes. Ce phénomène s'accompagne d'une perte de l'effet mécanique de la systole auriculaire. Le rythme

auriculaire de très haute fréquence est irrégulier et filtré dans le nœud auriculo-ventriculaire qui ne laisse passer qu'une partie de l'excitation. Sauf lésions associées des voies de conduction (blocs), la réponse des ventricules est rapide et irrégulière d'où le terme d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) souvent utilisé en pratique comme synonyme de fibrillation des oreillettes.

La FA se manifeste, soit comme un épisode transitoire contemporain d'une cause déclenchante occasionnelle, soit sous forme paroxystique et récidivante, soit comme une variété permanente d'emblée ou faisant suite à des crises, d'abord spontanément résolutives ou réduites par un traitement (Puech, 1989).

• Troubles du rythme au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire

Extrasystoles hissiennes. — Plus rares, elles sont généralement sans incidence clinique sauf quand elles simulent un bloc auriculo-ventriculaire.

Tachycardies jonctionnelles (Brembilla-Perrot, 2001). — Elles correspondent aux tachycardies ayant pour origine le tissu spécifique situé entre les oreillettes et la bifurcation du faisceau de His (nœud de Tawara et tronc commun du faisceau de His, dont la division représente la frontière électrique auriculo-ventriculaire), et aux tachycardies avec participation de voies accessoires établissant un court-circuit complet ou partiel des voies de conduction normales.

Les tachycardies jonctionnelles sont le plus souvent paroxystiques et à rechutes. Leur mécanisme implique une réentrée intranodale ou utilisant une voie accessoire et il n'y a en règle générale pas de cardiopathie associée. Les microréentrées intranodales sont communément englobées en France sous le vocable de « maladie de Bouveret ». Les macroréentrées empruntent des faisceaux accessoires, le faisceau de Kent en particulier, faisceau direct entre oreillette et ventricule (Savourel *et al.*, 2004), responsable du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Ce dernier est caractérisé par un aspect électrocardiographique de préexcitation ventriculaire anormale et par des accès de tachycardies supraventriculaires paroxystiques. Il représente une entité rythmologique habituellement bénigne mais souvent gênante, parfois invalidante. Certaines formes, en raison de leurs caractéristiques électrophysiologiques et/ou du terrain, peuvent être très mal tolérées, voire létales (WPW + ACFA). Le risque de mort subite, estimé à 1 % par an chez l'adulte, justifie qu'une évaluation pronostique aussi précise que possible soit effectuée. La thérapeutique peut être médicale ou interventionnelle, par radiofréquence. Le type et la tolérance des troubles d'un WPW symptomatique doivent être analysés car les arythmies sévères ou mal tolérées nécessitent un traitement. Dans les autres cas, WPW asymptomatique compris, le risque est évalué afin de mettre en place une thérapeutique, si besoin. Le bilan systématique comprend : ECG standard (de longue durée et d'effort), échocardiogramme. Il est éventuellement complété par une exploration électrophysiologique.

Les autres variétés de tachycardies jonctionnelles, rares, sont caractérisées par leur évolution (tachycardies chroniques), l'intervention d'un facteur étiologique (tachycardies secondaires) ou leur mécanisme (tachycardies d'origine focale) (Puech, 1993 ; Guize, 1996).

• Troubles du rythme à l'étage ventriculaire

Extrasystoles ventriculaires : ESV (Babuty *et al.*, 2004). — Elles sont fréquentes. Quand il n'existe pas de cardiopathie sous-jacente, en dehors de certains syndromes électrophysiologiques graves (syndrome du QT long, etc.), elles sont généralement monomorphes, isolées et bénignes, mais peuvent handicaper si elles sont nombreuses et répétitives. Elles peuvent annoncer des arythmies ventriculaires graves, voire fatales en cas d'insuffisance cardiaque, à la phase aiguë ou en période de cicatrisation d'un infarctus, dans l'angor spastique.

Tachycardies ventriculaires (TV). — Une TV est définie par la succession de battements ectopiques ayant pris naissance en aval de la bifurcation du faisceau de His. Le nombre de complexes ectopiques retenu pour séparer une TV d'une extrasystolie ventriculaire répétitive est d'au moins 4. La fréquence ventriculaire en tachycardie est variable. Si les TV communes évoluent entre 160 et 200/min, il existe des TV dites lentes (entre 100 et 130/min) et des TV très rapides, à plus de 250/min. Les frontières chronologiques des TV se situent, pour les fréquences lentes, au voisinage des rythmes idioventriculaires accélérés (60 à 90/min) et, pour les TV rapides, vers le flutter ventriculaire.

Au plan électrocardiographique, la morphologie des complexes QRS permet de distinguer les TV monomorphes des TV polymorphes. Parmi les TV polymorphes s'individualisent les TV bidirectionnelles et les torsades de pointes (Brembilla-Perrot, 1999 ; Puech, 1990).

Torsades de pointes (Weissenburger et Davy, 2004). — Cette appellation vient de l'aspect électrocardiographique de cette variété de tachycardie ventriculaire polymorphe et non soutenue. Si, en France, ce terme est consacré, les synonymes utilisés dans la littérature anglo-saxonne sont multiples (Puech, 1989) : fibrillation ventriculaire transitoire ou paroxystique, pseudo fibrillation ventriculaire, fibrillation ventriculaire récurrente, fibrillo-flutter ventriculaire, tachycardie ventriculaire atypique ou multiforme ou ballet cardiaque.

Fibrillation ventriculaire : FV (Touboul, 2003). — La FV est caractérisée par une désynchronisation de l'onde de dépolarisation myocardique qui fait place à de multiples îlots d'activité électrique indépendants, émergeant en des lieux différents et responsables d'un état de réexcitation permanente de l'ensemble du ventricule sans phase de repos. Les contractions rapides et incessantes des fibres myocardiques qui battent sans aucune synergie avec les formations musculaires voisines entraînent une perte de tout battement cardiaque efficace et un arrêt de la circulation. La traduction clinique est une perte de conscience, un état de mort apparente rapidement irréversible en l'absence d'intervention (Touboul, 1996).

► Troubles de la conduction

Blocs sino-auriculaires. — Ils peuvent être du premier, du deuxième ou du troisième degré et associent parfois aux différents aspects de déficiences sinusales, des épisodes de tachycardie supraventriculaire (flutter, fibrillation ou tachysystolie auriculaires).

Blocs auriculo-ventriculaires : BAV (Djane et Deharo, 1999). — Il s'agit d'un allongement ou d'une interruption de la conduction entre les oreillettes et les ventricules. Le bloc peut se situer au niveau du nœud auriculo-ventriculaire ou du système His-Purkinje. Les BAV sont classés en premier, deuxième et troisième degrés en fonction du siège des lésions responsables et selon l'importance du trouble conducteur. Certaines thérapeutiques (digitaliques, certains antiarythmiques, etc.) et d'éventuelles lésions anatomiques peuvent majorer des BAV purement fonctionnels.

La prise en charge thérapeutique dépend, d'une part de l'origine, iatrogène en particulier et, d'autre part, de leur durée. Si le bloc est transitoire, surveillance et entraînement électrosystolique externe temporaire suffisent ; s'il est définitif, la pose d'un pacemaker sera envisagée (Puech, 1988).

Blocs intraventriculaires (Chapelon-Abric, 2005). — Les troubles de la conduction intraventriculaire comprennent les blocs de branche, complets ou incomplets, les blocs fasciculaires et les blocs intraventriculaires non spécifiques.

MÉTHODES D'INVESTIGATION

(Aliot, 1987 ; Dupuis, 1988 ; Grolleau, 1995)

► Électrocardiogramme (ECG)

Il permet le diagnostic des troubles du rythme ou de la conduction, mais aussi l'évaluation de l'effet des antiarythmiques grâce à la mesure de la période cardiaque (RR), l'intervalle PR, la largeur du ventriculogramme QRS, la durée de repolarisation ventriculaire QT et le QT corrigé en fonction de la fréquence, QTc.

Un enregistrement prolongé « D2 long » est utile pour analyser les troubles du rythme.

► Holter

Il s'agit d'un enregistrement ECG continu en ambulatoire sur 24 heures qui permet le dépistage, le diagnostic et l'évaluation quantitative des troubles s'ils surviennent pendant l'enregistrement, qu'ils soient symptomatiques ou non.

► R Test

Il s'agit d'un appareil portable permettant l'enregistrement de l'activité cardiaque au moment où le patient ressent une arythmie.

► Épreuve d'effort

Elle permet de rechercher les arythmies déclenchées par l'effort et de voir, dans ces conditions, l'évolution d'une arythmie connue. Ainsi les extrasystoles ventriculaires sont bénignes si elles disparaissent à l'effort.

► Potentiels tardifs

Ils consistent à rechercher, sur ECG de base moyenné à haute amplification, à la fin de QRS, des micropotentiels éventuellement responsables d'une stimulation et qui pourraient constituer un foyer arythmogène.

► Dispositifs de diagnostic implantables

Ils sont également proposés actuellement.

► Exploration électrophysiologique

Il s'agit d'une méthode invasive de déclenchement d'arythmies.

ANTIARYTHMIQUES

(Deharo et Djane, 2006 ; Dinanian, 2006)

La prise en charge médicamenteuse des arythmies relève de plusieurs stratégies (Dupuis, 1988) :

- neutralisation des facteurs déclenchants ou favorisants par arrêt du médicament causal (antiarythmiques le plus souvent), apport de potassium, pose de stimulateur cardiaque (pacemaker), intervention chirurgicale, etc. ;
- action sur le système nerveux végétatif par activation du système cholinergique avec les digitaliques, le disopyramide, l'adénosine triphosphate ou ATP (*Striadyne*) qui, par un effet puissant, restaure le rythme sinusal en moins d'une minute, etc. ;
- blocage du système adrénergique avec l'amiodarone, antagoniste non compétitif des récepteurs α - et β -adrénergiques, les β -bloquants pour les troubles du rythme à prédominance diurne, ceux accompagnant l'hyperthyroïdie, l'intoxication digitalique, etc. ;
- interférence directe avec les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques par les antiarythmiques proprement dits. Il existe deux classifications des antiarythmiques en fonction de leur mécanisme d'action.

Classification et mécanismes d'action

Deux classifications sont communément utilisées (Aliot, 1987 ; Brembilla-Perrot, 1987 ; Duchêne-Marullaz, 1998 ; Dupuis, 1988 ; Grolleau, 1995 ; Roden, 1998).

Celle de Vaughan-Williams (tableau 9.2) repose sur l'analyse des potentiels d'action et des courants ioniques transmembranaires de fibres cardiaques isolées saines dans un environnement ionique normal. Celle de Touboul (tableau 9.3) est basée sur l'étude des intervalles de conduction chez l'homme. Si ces classifications sont très pratiques, elles présentent cependant quelques inconvénients :

- tous les médicaments d'un même groupe ne présentent pas des effets entièrement identiques et certains peuvent avoir plusieurs types d'action ;
- les effets sur les tissus lésés peuvent être différents de ceux observés sur tissus sains. Ils peuvent changer dans certaines circonstances : acidose, hypokaliémie, hyperactivité adrénergique, etc.

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

► Classification de Vaughan-Williams (tableau 9.2.)

Tableau 9.2. Classification des antiarythmiques selon Vaughan-Williams.

Classes	Antiarythmiques	Mécanismes électrophysiologiques
Ia	disopyramide, hydroquinidine, quinidine	Blocage (++) des canaux sodiques Élargissement de QRS pour des concentrations élevées Blocage des courants potassiques : augmentation de la durée des PA, des PRE et de l'intervalle QT
Ib	aprimidine, lidocaïne, mexilétine, phénytoïne	Blocage (+) des canaux sodiques Pas d'élargissement de QRS en rythme sinusal Diminution de la durée des PA et des PRE
Ic	cibenzoline (également III et IV), flécaïnide, propafénone	Blocage (+++) des canaux sodiques Élargissement de QRS dès les faibles concentrations Peu ou pas de modification de la durée de PA et des PRE
II	β-bloquants	Antagonisme β-adrénergique
III	amiodarone, ibutilide, sotalol (également de classe II)	Blocage des canaux potassiques : augmentation de la durée des PA, des PRE et de l'intervalle QT
IV	diltiazem, vérapamil, bépridil	Blocage des canaux calciques Effets essentiellement sur le sinus et le nœud auriculo-ventriculaire

► Classification de Touboul (tableau 9.3.)

Tableau 9.3. Classification des antiarythmiques selon Touboul.

Classes	Effets sur la conduction	Antiarythmiques
I	Dépression de la conduction auriculo-ventriculaire Augmentation de l'espace auriculo-hissien et de la PRE	β-bloquants, vérapamil, digitaliques
IIA	Augmentation des PRE du système His-Purkinje Augmentation de l'espace His-ventricule Augmentation des PR de l'oreillette et des voies accessoires	quinidine, disopyramide
IIB	Diminution des PR du His-Purkinje Pas d'augmentation de l'espace His-ventricule	phénytoïne, lidocaïne, mexilétine
	Augmentation des PR du His-Purkinje Pas d'augmentation de l'espace His-ventricule	brétylium
III	Augmentation de la conduction auriculo-hissien Augmentation de la PR du nœud auriculo-ventriculaire	aprimidine
	Augmentation des PR de l'oreillette et des voies accessoires	amiodarone

NB : la classification de Touboul présente l'avantage de tenir compte de données *in vivo*, mais celle de Vaughan-Williams reste très utilisée.

Médicaments disponibles (tableau 9.4)

Tableau 9.4. Médicaments utilisés dans le traitement des troubles du rythme.

Classes	Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques et dosages
Classe I	disopyramide	<i>Isorhythm</i>	Gélule à 100 mg, gélule LP à 125, 250 mg
Groupe Ia		<i>Rythmodan</i>	Gélule à 100 mg, comprimé enrobé sécable LP adulte à 250 mg, Solution injectable à 50 mg/5 mL
	hydroquinidine	<i>Sérécór</i>	Gélule LP à 300 mg
	quinidine	<i>Cardioquine où ?</i>	Comprimé sécable à 166 mg
		<i>Longacor où ?</i>	Gélule à 165 mg
		<i>Quinidurule où ?</i>	Comprimé enrobé LP à 200 mg

Tableau 9.4. Médicaments utilisés dans le traitement des troubles du rythme. (Suite)

Classes	Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques et dosages
Groupe Ib	fosphénytoïne	<i>Dilantin</i>	Solution injectable à 250 mg/5 mL
	aprimidine	<i>Fiboran</i>	Gélule à 50 mg
	lidocaïne	<i>Chlorhydrate de lidocaïne Braun</i>	Solution injectable IV 1 % (10 mL)
		<i>Xylocard</i>	Solution injectable IV à 100 mg/5 mL et pour perfusion à 5 % (20 mL)
	mexilétine	<i>Mexitil</i>	Gélule à 200 mg, solution injectable pour perfusion à 250 mg/10 mL
Groupe Ic	encaïnide	<i>Encade</i>	Gélule à 25 mg
	cibenzoline	<i>Cipralan</i>	Comprimé sécable à 130 mg, solution injectable à 100 mg/10 mL
		<i>Exacor</i>	Comprimé enrobé sécable à 130 mg
	flécaïnide	<i>Flécaïne</i>	Comprimé sécable à 100 mg, gélule LP à 50, 100, 150 et 200 mg, solution injectable à 40 mg/4 mL
		<i>Flécaïnide (Merck, Qualimed, RPG)</i>	Comprimé à 100 mg
	propafénone	<i>Rythmol</i>	Comprimé enrobé sécable à 300 mg
Classe II	aténolol	<i>Aténolol (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Irex, Ivax, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Wintrop, Zydus)</i>	Comprimé à 50 et 100 mg
		<i>Bétatop Gé</i>	Comprimé à 50 et 100 mg
		<i>Ténormine</i>	Comprimé à 50 et 100 mg, solution injectable IV à 5 mg/10 mL
	acébutolol	<i>Acébutolo (Alte, Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Wintrop, Zydus)</i>	Comprimé enrobé à 200 et 400 mg
		<i>Sectral</i>	Solution injectable à 25 mg/5 mL, comprimé enrobé à 200 et 400 mg, solution buvable à 40 mg/mL
	esmolol	<i>Brévilbloc</i>	Solution injectable à 2,5 g/10 mL, 100 mg/10 mL et 2,5 g/250 mL
	métoprolol	<i>Lopressor</i>	Comprimé enrobé sécable à 100 mg, comprimé LP à 200 mg
		<i>Métoprolol (G Gam, RPG)</i>	Comprimé sécable à 100 mg
		<i>Séloken</i>	Comprimé à 100 mg et LP 200 mg
	nadolol	<i>Corgard</i>	Comprimé sécable à 80 mg
	oxyprénolol	<i>Trasicor, Trasicor retard</i>	Comprimé enrobé sécable à 80 mg, comprimé enrobé LP à 160 mg
	pindolol	<i>Visken</i>	Comprimé à 5 mg
	propranolol	<i>Avlocardyl</i>	Comprimé sécable à 40 mg, gélule LP à 160 mg, solution injectable à 5 mg/5 mL
		<i>Propranolol Ratiopharm</i>	Gélule LP à 160 mg
		<i>Propranolol (EG, Ratiopharm)</i>	Comprimé quadrisécable à 40 mg
		<i>Hémipralon, Propranolol Ratiopharm</i>	Gélule LP à 80 mg
	sotalol	<i>Sotalex</i>	Comprimé sécable à 80 et 160 mg, solution injectable à 20 mg/2 mL
		<i>Sotalol (Arrow, Biogaran, EG, G Gam, GNR, Ivax, Merck, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Wintrop)</i>	Comprimé sécable à 80 et 160 mg
Classe III	amiodarone	<i>Amiodarone (Alter, Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva, Wintrop)</i>	Comprimé sécable à 200 mg
		<i>Corbionax, Cordarone</i>	
		<i>Corbionax, Cordarone</i>	Solution injectable à 150 mg/3 mL
	ibutilide	<i>Corvert</i>	Solution injectable à 0,87 mg/10 mL

Tableau 9.4. Médicaments utilisés dans le traitement des troubles du rythme. (Suite)

Classes	Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques et dosages
Classe IV	bépridil	<i>Unicordium</i>	Comprimé à 100, 200 et 300 mg
	diltiazem	<i>Tildiem</i>	Poudre pour solution injectable à 25 mg
	vérapamil	<i>Isoptine, Vérapamil Ratiopharm</i>	Comprimé enrobé à 40 mg
		<i>Isoptine</i>	Gélule à 120 mg
		<i>Vérapamil Ratiopharm</i>	Comprimé enrobé à 120 mg
		<i>Isoptine</i>	Solution injectable à 5 mg/2 mL

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

(Brembilla-Perrot, 1987 ; Slama, 1997 ; Touboul, 2001 ; Savouré *et al.*, 2003 ; Deharo et Djane, 2006 ; Dinanian, 2006 ; Fuster *et al.*, 2006)

PRINCIPES DE BASE

Le traitement des arythmies se conçoit selon deux modalités :

- le traitement de la crise, à la phase aiguë de l'arythmie : l'objectif est alors la restitution d'un rythme sinusal normal ou, à défaut, le retour à des conditions hémodynamiques stables, en prévenant toutes complications, en particulier thromboemboliques ;
- le traitement de fond, d'entretien : le but est alors la prévention des récurrences, le maintien d'une situation hémodynamique stable, la prévention si nécessaire des complications.

Dans tous les cas, la cause initiale du trouble du rythme doit être corrigée : insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, hypokaliémie, troubles du système neurovégétatif et anxiété. Les médicaments antiarythmiques aggravant l'arythmie dans 10% des cas, la question de la pertinence d'un traitement au long cours doit être posée lorsque le pronostic vital n'est pas menacé.

Abstention médicamenteuse

L'abstention thérapeutique est recommandée en cas de troubles du rythme bénins, rares, rapidement et facilement résolutifs, sans cardiopathie sous-jacente et sans risque de complication en cas de récurrence : extrasystole auriculaire, tachycardie de Bouveret, extrasystoles ventriculaires bénignes, par exemple.

Dans ces situations d'abstention pharmacologique, le recours à d'autres moyens thérapeutiques est nécessaire. Il s'agit du respect de règles hygiénodietétiques : arrêt des prises d'excitants (café, thé, alcool), pratique d'une activité physique régulière (activité d'endurance), de disciplines de relaxation (sophrologie, yoga, psychothérapie). Les manœuvres vagales permettent l'arrêt de certaines arythmies et doivent être expliquées au patient : absorption d'une gorgée d'eau froide, massage carotidien, manœuvre de Valsalva (expirer par le nez en obturant les narines).

Dans tous les cas, le contrôle et le traitement d'entretien d'une cause déclenchante ou favorisante sont indispensables.

Traitement épisodique

Un traitement épisodique, « à la demande » est parfois préféré devant une arythmie bénigne mais ressentie par le patient comme une gêne, une angoisse : crises d'extrasystole auriculaire, tachycardies de Bouveret récurrentes. Le traitement se fait alors par voie orale.

Une éducation du malade est nécessaire pour qu'il soit capable de se traiter dès le début d'une crise et réitérer la prise médicamenteuse en cas de persistance du trouble.

Le traitement épisodique implique une participation active du malade et présente l'avantage d'éviter les risques inhérents à un traitement chronique. Les tentatives de réduction initiale sont, bien entendu, réalisées sous surveillance médicale et de préférence en milieu hospitalier. L'« automédication » du malade ne sera proposée que lorsque le traitement sera parfaitement mis au point et son efficacité vérifiée. Il importe alors de réduire au maximum le nombre de médicaments. Le malade doit également connaître les effets indésirables du traitement et il doit être revu régulièrement.

Les antiarythmiques éprouvés seront utilisés en première intention. Si un médicament réputé pour être efficace sur une arythmie échoue, un autre produit de la même classe peut être essayé, même si les caractéristiques électrophysiologiques sont similaires.

Parmi les médicaments les plus utilisés, on retrouve les β -bloquants et le disopyramide.

Traitement de fond

Le traitement de fond s'impose :

- chaque fois qu'il y a un risque léthal ou que le trouble du rythme est fréquent, invalidant ;
- dans certains cas de tachycardies supraventriculaires :
 - si les tachycardies de Bouveret sont fréquentes et invalidantes,
 - s'il s'agit d'épisodes de fibrillation ou de flutter auriculaires dont la réduction a nécessité une cardioversion,
 - si elles surviennent chez un patient qui a un syndrome de WPW, en rapport avec un faisceau de Kent à période réfractaire effective courte, et qui est donc exposé à des tachycardies très rapides, menaçant le pronostic vital ; l'exploration électrophysiologique est alors indispensable ;

- en cas de troubles de l'excitabilité ventriculaire quand il existe une cardiopathie sous-jacente. En effet, le patient présente un risque élevé de mort subite par fibrillation ventriculaire. C'est le cas lorsque les extrasystoles ventriculaires sont nombreuses en paires ou en salves et que le sujet a des séquelles d'infarctus du myocarde, un prolapsus mitral, une cardiomyopathie obstructive, une valvulopathie évoluée, une myocardiopathie hypokinétique. L'antiarythmique doit être sélectionné dans la mesure du possible sur exploration électrophysiologique et son efficacité vérifiée par la répétition des enregistrements Holter, ainsi que des épreuves d'effort ;
- en l'absence de cardiopathie lorsque l'extrasystolie est très désagréablement ressentie par le patient.

Associations favorables d'antiarythmiques

Dans certains cas, il est possible d'avoir recours à des associations d'antiarythmiques. Il s'agit d'associations.

Antiarythmique de classe I-β-bloquant. — Elle est favorable quand le trouble du rythme a une composante catécholaminergique ou une origine ischémique.

Antiarythmiques de classe I et de classe III (amiodarone en particulier). — Les mécanismes d'action électrophysiologique des deux classes sont complémentaires et l'action antiarythmique de cette association est puissante, donc intéressante dans les arythmies rebelles. Il faut alors surveiller l'évolution de l'espace QT car chacun des traitements peut provoquer une torsade de pointe, en particulier en cas d'hypokaliémie.

Digitalique-antiarythmique. — Elle est préconisée dans le contrôle d'une arythmie supraventriculaire. La seule indication bénéficiant d'un rapport bénéfice/risque favorable de l'association antiarythmique-digitalique est le contrôle de la fréquence cardiaque d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire qui utilise, en particulier, les digitaliques et les β-bloquants, voire les inhibiteurs calciques bradycardisants, molécules dont l'activité attendue est le contrôle de l'accélération de la fréquence cardiaque à l'effort.

Traitement non médicamenteux

(Dupuis, 1988 ; Grolleau, 1995 ; Savouré *et al.*, 2003)

► Choc électrique

Le choc électrique externe est soit pratiqué en urgence, lorsque le pronostic vital est en jeu par insuffisance circulatoire, soit programmé lorsque l'arythmie (arythmie complète par fibrillation auriculaire, flutter) est chronique.

Le choc électrique externe permet, en dépolarisant les cellules cardiaques, de rétablir le rythme sinusal. Il consiste, sous anesthésie générale, à appliquer sur le thorax à l'aide de deux larges électrodes, une décharge électrique pendant un temps très bref. Si cette mesure est efficace, elle n'a pas d'effet à long terme et la prévention des récides devra être assurée par un traitement adéquat.

Le choc électrique externe est contre-indiqué en cas de BAV de haut degré, de maladie du sinus et chez le sujet très âgé.

► Stimulation cardiaque

La stimulation cardiaque est une méthode non médicamenteuse de réduction des arythmies par stimulation cardiaque rapide. La réduction se fait en plaçant la sonde, soit *in situ*, soit dans l'œsophage pour le mode transitoire. L'entraînement par sonde endocavitaire ou endo-œsophagienne (*overdrive*) permet de régulariser ou de dégrader certains troubles du rythme supraventriculaires à la phase aiguë.

► Radiofréquence (RF)

La radiofréquence est une méthode d'ablation de la zone responsable ou entretenant l'arythmie. Une sonde dont la température est modulée par un courant alternatif est mise en place au regard de la zone à détruire. Une large électrode dorsale complète le circuit. La radiofréquence ne requiert pas d'anesthésie générale mais une sédation suffisante reste nécessaire.

Cette technique connaît un essor très important et permet le traitement définitif de certaines arythmies telles que flutter auriculaire, tachycardies de Bouveret, syndrome de WPW, ainsi que le sevrage aux médicaments habituellement nécessaires.

La « modulation » (destruction par radiofréquence) du nœud auriculo-ventriculaire est parfois proposée, associée à l'implantation d'un pacemaker en cas de FA impossible à ralentir.

► Défibrillateur automatique implantable : DAI

(Touboul, 2001)

La pose d'un cardiovertteur ou défibrillateur implantable doit être envisagée chez les sujets à risque de mort subite, en particulier chez les patients ayant survécu à un épisode de tachycardie ventriculaire persistante ou de fibrillation ventriculaire (Lellouche, 2001).

TRAITEMENT DES TACHYCARDIES SUPRAVENTRICULAIRES

Extrasystoles auriculaires

Les extrasystoles auriculaires, fréquentes sur cardiopathie, sont traitées par des antiarythmiques de classe Ia, Ic ou de classe III (amiodarone et sotalol).

Flutter et tachysystolie auriculaires

► Réduction des crises

Une injection intraveineuse de *Striadyne*, en bolus, facilite le diagnostic en interrompant de façon transitoire la conduction auriculo-ventriculaire, et en démasquant l'aspect de flutter auriculaire. Cette injection se fait en bolus rapide sur un patient bien oxygéné, avec surveillance en continu du rythme cardiaque.

Si l'arythmie est récente et bien tolérée, une tentative de réduction médicamenteuse peut être faite par injection intraveineuse de diltiazem qui suffit souvent à rétablir le rythme sinusal, à défaut à dégrader le flutter en FA, et en

tout cas à ralentir la conduction AV. Sinon, une tentative de réduction par amiodarone est effectuée soit par voie orale à fortes doses soit par voie veineuse en bolus ou, mieux, en perfusion continue, ce qui nécessite la pose d'une voie veineuse centrale.

En cas d'échec de la régularisation médicamenteuse, et si la tolérance hémodynamique est médiocre, un entraînement par voie endo-œsophagienne, mais surtout par voie endocavitaire est recommandé. Si l'hémodynamique reste précaire, force est de pratiquer en urgence un choc électrique externe sous anesthésie générale.

Des crises sur une arythmie ancienne constituent également une indication de la stimulation auriculaire rapide associée à la poursuite d'un traitement par amiodarone ou un médicament de la classe I.

Quand cela est possible, le meilleur traitement du flutter auriculaire commun est maintenant l'ablation par radiofréquence dont efficacité et sécurité en ont fait un traitement fiable tant à la phase aiguë qu'en situation chronique.

► Prévention des récides

Après réduction par radiofréquence, il est le plus souvent rapidement possible de se passer de tout traitement antiarythmique, après contrôle Holter de la stabilité du rythme sinusal. Dans certains cas, la prophylaxie des récides est nécessaire, assurée par un antiarythmique. Le médicament de choix est l'amiodarone. En cas d'échec, il est possible d'utiliser un antiarythmique de classe Ia ou Ic, seul ou associé à l'amiodarone.

Dans les tachycardies supraventriculaires de l'enfant, le vérapamil ou les β -bloquants sont donnés en première intention, l'amiodarone n'étant prescrite qu'en cas d'échec. En cas de récide ou d'intolérance médicamenteuse, le traitement de choix est encore l'ablation par radiofréquence qui permet le plus souvent l'arrêt des antiarythmiques.

Si le flutter est irréductible, le traitement a pour but de freiner la conduction nodale afin de contrôler la fréquence ventriculaire. Le médicament de choix est alors un digitalique, potentialisé par le vérapamil (qui permet d'améliorer la tolérance de l'arythmie), un β -bloquant ou l'amiodarone.

Si le flutter alterne avec des épisodes de fibrillation auriculaire, l'ablation par radiofréquence du nœud auriculo-ventriculaire ou du faisceau de His avec mise en place d'un stimulateur ventriculaire doit être envisagée.

Dans tous les cas, un traitement anticoagulant est indispensable, poursuivi 3 mois après régularisation si elle est obtenue, du fait de complications thromboemboliques non négligeables.

Fibrillation auriculaire (arythmie complète ou tachyarythmie complète)

(Clementy, 1997; Dinanian, 1997; Le Heuzey, 1997; Motté, 1996)

► Fibrillation auriculaire paroxystique

La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquente.

• Réduction des crises

Les facteurs déclenchants dans la forme paroxystique peuvent être de nature catécholaminergique (effort, émotion) ou, plus souvent, vagal (début nocturne ou postprandial).

Un traitement anticoagulant par héparine, relayé si besoin par antivitamine K, est toujours associé du fait des risques thromboemboliques, en particulier lors de la régularisation du rythme cardiaque.

Le traitement initial de l'accès comprend :

- une injection intraveineuse d'un digitalique, éventuellement associé à un β -bloquant ou du vérapamil pour ralentir le rythme ventriculaire ;
- une injection intraveineuse ou des doses de charge d'amiodarone seule ou en association avec la digoxine ;
- une injection intraveineuse d'un antiarythmique de classe Ic.

Si la crise persiste :

- poursuivre les digitaliques *per os* ;
- essayer un antiarythmique de la classe I de Vaughan-Williams tel que le disopyramide aux doses usuelles d'entretien à condition que le malade ne soit pas insuffisant cardiaque. En l'absence d'atteinte ventriculaire gauche et de troubles conductifs, la flécaïnide en IV suivie d'un traitement *per os* ou en perfusion peut permettre la régularisation.

En cas d'échec de ces mesures :

- poursuivre le traitement anticoagulant ;
- ralentir la conduction auriculo-ventriculaire par un digitalique, voire le diltiazem intraveineux ou l'amiodarone ;
- tenter ultérieurement une régularisation par choc électrique externe, après trois semaines au moins d'anticoagulation efficace classiquement, parfois plus précocement à condition d'avoir éliminé l'existence d'un thrombus intra-auriculaire par une échographie transœsophagienne. En cas de mauvaise tolérance hémodynamique, de collapsus ou en présence de rythme ventriculaire très rapide, le choc électrique externe permet de réaliser une réduction instantanée.

• Prévention des récides

Les accès très isolés ne justifient pas un traitement préventif.

Les formes récidivantes peuvent bénéficier d'un traitement variable selon le contexte :

- dans la plupart des cas : antiarythmiques de classe I (disopyramide, propafénone, flécaïnide et cibenzoline), plus rarement, quinidine à libération prolongée ;
- dans les formes sévères, sauf en cas de fibrillation auriculaire à induction vagale : amiodarone, éventuellement associée à la flécaïnide ou la cibenzoline ;
- dans les cas de fibrillations auriculaires paroxystiques récidivantes et rebelles aux traitements classiques : β -bloquants ou propafénone ;
- dans le cas d'installation d'une fibrillation auriculaire chez un patient ayant un faisceau de Kent : il y a risque de mort par collapsus ou fibrillation ventriculaire. Le

rythme sinusal doit donc être rapidement rétabli. Le choc électrique y trouve une bonne indication et un traitement préventif sera mis en place. Les digitaliques qui raccourcissent la période réfractaire des faisceaux accessoires sont contre-indiqués. La suppression de la voie accessoire par radiofréquence constitue une solution efficace.

En cas de FA paroxystiques récidivantes, en particulier chez le sujet jeune, les techniques d'ablation par radiofréquence peuvent être proposées. L'ablation par radiofréquence de la FA se fait par cathétérisme trans-septal, par isolement des veines pulmonaires à leur entrée dans l'oreillette gauche. C'est donc une procédure complexe, longue, souvent à répéter deux ou trois fois, réservée aux centres experts dans cette technique, encore en cours d'évaluation.

► Fibrillation auriculaire permanente

Deux attitudes sont possibles, et sont toujours l'objet d'études et de polémiques :

- la tentative de réduction en rythme sinusal, suivie par un traitement d'entretien ;
- le respect de la FA, le traitement de fond n'ayant pour but que de ralentir la fréquence ventriculaire.

La tentative de réduction des crises est réalisée au moyen de choc électrique externe. Si l'intervention est programmée, le patient sera prémédiqué avec des anticoagulants, toute surcharge digitalique évitée et une hypokaliémie recherchée puis corrigée.

Le choc électrique externe est contre-indiqué en cas de BAV de haut degré, de maladie du sinus, d'âge très avancé et de fibrillation auriculaire installée depuis longtemps, ainsi qu'une anticoagulation insuffisante (< 15 jours). La tentative de réduction met alors en œuvre les antiarythmiques.

Si le rythme sinusal est obtenu, les mêmes médicaments que ceux de la prévention des FA paroxystiques pourront être utilisés. Le traitement comprend :

- dans la majorité des cas, un antiarythmique de classe Ia (disopyramide, de préférence, ou un quinidinique). Un antiarythmique de classe Ic peut être proposé en deuxième intention (cibenzoline, flécaïnide, propafénone) s'il n'existe pas de troubles conductifs intraventriculaires. L'amiodarone n'est indiquée qu'en troisième intention ;
- en cas d'arythmies d'origine vagale, l'amiodarone ou le disopyramide en première intention, les médicaments de classe I étant inefficaces ;
- en cas de composante catécholaminergique, un β -bloquant systématiquement associé à un antiarythmique de classe Ia ou la propafénone qui possède un effet β -bloquant propre.

Si la fibrillation auriculaire persiste, il y a passage à la chronicité. Le plus souvent, la tolérance de la FA est bonne après une période d'adaptation, malgré une légère diminution dans les possibilités physiques. Il est donc possible de proposer le maintien de la FA au malade. De même, si la cardioversion a échoué ou bien était contre-indiquée en raison d'un âge avancé, d'une cardiomégalie

ou d'une récurrence des crises, la fibrillation auriculaire est respectée. Dans ces conditions toutefois, il faut ralentir la fréquence ventriculaire. Le traitement de base alors est un digitalique, éventuellement associé, en l'absence d'insuffisance cardiaque, à des petites doses de β -bloquant. Le nadolol convient le mieux car le plus bradycardisant s'il y a une composante catécholaminergique marquée avec une tachycardie sévère au cours de l'effort ou du stress. Une association dans les mêmes conditions avec le vérapamil ou l'amiodarone est également envisageable.

Du fait du risque thromboembolique élevé, un traitement par antivitamine K doit être envisagé (INR : 2 à 3). Il est :

- indiqué dans les arythmies complètes par fibrillation auriculaire (ACFA) associées à une valvulopathie mitrale ;
- discuté dans les ACFA stables de l'adulte sans cardiopathie ;
- contre-indiqué chez les sujets âgés sans rétrécissement mitral, si le risque hémorragique est élevé.

Les nouvelles recommandations des Sociétés européenne et américaine de cardiologie encouragent l'utilisation de l'aspirine (85 à 325 mg/jour), seule :

- en l'absence de tout facteur de risque identifié ;
- en présence d'un seul facteur de risque modéré : âge > 75 ans, insuffisance cardiaque, HTA, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %, diabète.

Par contre, en présence de plus d'un facteur de risque modéré, ou en présence d'un facteur de risque majeur (AVC, accident ischémique transitoire [AIT], RM, prothèse valvulaire), les AVK restent recommandées, avec un INR de 2 à 3 par rapport à la FA, et en l'absence de prothèse mécanique (Fuster *et al.*, 2006),

Tachycardies de Bouveret

► Réduction des crises

Les manœuvres vagales (Valsalva, déglutition prolongée, compression sino-carotidienne ou oculaire) peuvent réduire les crises. Elles sont plus efficaces à la phase précoce de la crise et chez le sujet âgé. Dans d'autres circonstances, il est possible de réaliser un bolus intraveineux d'adénosine. L'injection de diltiazem et de vérapamil peut également être efficace avec toutefois un temps de latence. Ces administrations se font en milieu hospitalier et sous contrôle ECG. L'injection d'un digitalique ou d'antiarythmiques de classe Ic (flécaïnide, cibenzoline) est également envisageable mais plus délicate.

En cas d'inefficacité, une stimulation auriculaire par voie transœsophagienne peut être nécessaire.

► Prévention des récurrences

Ce traitement n'est justifié que lorsque les crises sont fréquentes ou prolongées et donc invalidantes. Les antiarythmiques de première intention, en l'absence de lésions ischémiques, sont ceux de la classe Ic. L'amiodarone doit être évitée malgré son activité en raison de ses effets indésirables au long cours.

Si elles sont très brèves et/ou peu fréquentes, la meilleure attitude consiste à traiter à la demande avec les formes orales à libération conventionnelle de vérapamil.

L'ablation par radiofréquence est une autre possibilité thérapeutique maintenant validée, à proposer dès que les crises sont fréquentes malgré le traitement médical.

TRAITEMENT DES PRÉEXCITATIONS VENTRICULAIRES

(Guize *et al.*, 2003)

Les préexcitations ventriculaires (Savouré *et al.*, 2004) sont dues à des connexions auriculo-ventriculaires, le faisceau de Kent en particulier, responsables du syndrome de WPW. La conduction y est plus rapide que dans la voie normale.

Traitement d'une crise de tachycardie dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White

Dans le traitement d'un WPW, le premier objectif consiste à ralentir, si l'hémodynamique est stable et le rythme ventriculaire pas trop rapide, la fréquence ventriculaire grâce à l'injection IV d'un antiarythmique de classe I (cibenzoline, flécaïnide) qui allonge la période réfractaire du faisceau de Kent (Guize, 1997). L'amiodarone est également très efficace, soit en perfusion, soit en dose de charge *per os* alors que les digitaliques sont formellement contre-indiqués.

En revanche, si l'arythmie est mal tolérée et/ou le rythme ventriculaire très rapide, un choc électrique d'urgence est nécessaire. S'il s'agit d'un flutter ou d'une tachysystolie auriculaire, une stimulation auriculaire par voie œsophagienne ou endocavitaire peut restaurer le rythme sinusal.

Prévention des récidives de préexcitations ventriculaires

► Traitement médicamenteux

Si les crises sont très rares, brèves, bien tolérées et que le malade sait les arrêter, un traitement au long cours n'est pas justifié. En revanche, si elles sont fréquentes ou difficiles à arrêter spontanément, la prévention doit être discutée. Les médicaments de première intention sont alors les antiarythmiques de classe I. En cas d'échec, l'amiodarone sera introduite. Si un facteur catécholaminergique est à l'origine du déclenchement des tachycardies, un β -bloquant peut être prescrit seul ou en association avec un antiarythmique.

► Méthodes ablatives dans le Wolff-Parkinson-White

La méthode donne d'excellents résultats malgré une réalisation technique parfois difficile, en particulier dans les localisations latérales gauches qui nécessitent l'abord par le ventricule gauche. Ces techniques sont d'autant plus

facilement proposées que les crises sont fréquentes, que la période réfractaire de la voie accessoire est courte, qu'il existe un risque de passage en FA, pour une morbidité faible dans des mains entraînées.

TRAITEMENT DES ARYTHMIES VENTRICULAIRES EN DEHORS DE LA PHASE AIGÜE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Pour un traitement optimal, il est important de définir la pathologie sous-jacente. Si un phénomène ischémique est suspecté, les antiarythmiques de classe Ic sont contre-indiqués.

Extrasystoles ventriculaires

Elles peuvent être favorisées par une hypokaliémie ou la prise de digitaliques, d'antidépresseurs ou d'antiarythmiques.

En l'absence de cardiopathie sous-jacente (Leclercq, 1996), les extrasystoles ventriculaires doivent être traitées lorsqu'elles sont mal tolérées et responsables d'angoisse. De petites doses de β -bloquant, voire un simple traitement sédatif, suffisent parfois. Dans tous les cas, l'objectif thérapeutique sera la suppression des symptômes et non celle des signes objectifs de l'arythmie. Ce n'est donc pas la puissance antiarythmique mais la tolérance qui sera privilégiée. En revanche, les extrasystoles ventriculaires découvertes sur cardiopathie sévère, ischémie ou myocardiopathie évoluée, requièrent un traitement. Cependant, l'étude CAST ayant mis en évidence une surmortalité chez le groupe traité par certains antiarythmiques de classe Ic anesthésiques locaux, le but du traitement est surtout d'éviter que ces extrasystoles évoluent vers une fibrillation ventriculaire, voire une mort subite. Ce sont les β -bloquants et/ou l'amiodarone qui semblent les mieux permettre l'atteinte de cet objectif.

Tachycardies ventriculaires

► Traitement de la crise

Il dépend de la tolérance hémodynamique et donc aussi des caractéristiques de la TV.

Si la tolérance est bonne, on dispose d'un peu de temps pour tenter une régularisation médicamenteuse : lidocaïne et amiodarone sont le plus souvent utilisées.

Si la prise en charge médicamenteuse s'avère inefficace et après un délai de 30 min suivant la dernière administration, une stimulation endocavitaire ou un choc électrique peuvent être mis en œuvre.

En cas d'état hémodynamique d'emblée précaire, d'apparition d'une hypotension artérielle ou d'un élargissement important de QRS lors du contrôle réalisé parallèlement à la tentative de réduction médicamenteuse, le choc électrique externe doit être réalisé.

► Prévention des récides

• **Prévention médicamenteuse**

Le choix de la meilleure thérapeutique sera, si nécessaire, éventuellement guidé par une exploration électrophysiologique.

La prévention médicamenteuse est très dépendante de la cardiopathie sous-jacente. Depuis l'étude CAST 1, les antiarythmiques de la classe Ic sont fortement déconseillés dans les cardiopathies ischémiques.

Dans les cardiopathies ischémiques, les bêtabloquants sont particulièrement intéressants car outre l'effet antiarythmique et anti-ischémique, ils permettent de maîtriser les tachycardies ventriculaires déclenchées par l'émotion ou l'effort. En cas de contre-indication du fait d'une insuffisance cardiaque, l'amiodarone sera utilisée sous réserve de la surveillance habituelle de la fonction thyroïdienne.

En dehors de cette étiologie :

- les quinidiniques sont très efficaces ;
- en cas d'échec et en l'absence de phénomène ischémique, un médicament de classe Ic peut être mis en route avec une efficacité comparable à celle des quinidiniques c'est-à-dire variant de 60 à 90 % selon la gravité initiale du trouble du rythme. Lorsqu'il y a eu échec d'un quinidinique, l'efficacité de la classe Ic est toujours moindre. La flécaïnide et le propafénone seraient plus puissants tandis que la cibenzoline aurait une efficacité légèrement supérieure à celle des quinidiniques. La propafénone est intéressante s'il existe une composante cathécholaminergique du fait d'une propriété bêtabloquante associée ;
- la mexilétine présente une efficacité en première intention de 60 à 80 % mais ne rattrape pas l'échec des autres antiarythmiques ;
- l'amiodarone peut être utilisée en cas d'échec des autres médicaments. Elle est toutefois indiquée en première intention en cas de troubles conductifs intraventriculaires et d'augmentation de l'espace His-ventricule qui risquent d'être aggravés par les médicaments de la classe I. En cas d'insuffisance cardiaque, elle peut être associée aux diurétiques et aux vasodilatateurs ;
- en dernier recours, l'association d'un antiarythmique de classe I et d'amiodarone permet de contrôler la plupart des arythmies ventriculaires.

En cas de cardiomyopathie hypertrophique, les bêtabloquants et le sotalol en particulier trouvent une indication préférentielle. En cas d'échec, le vérapamil peut être introduit. Dans les formes sévères, c'est l'amiodarone qui peut être utilisée moyennant surveillance régulière. Au niveau ventriculaire ils sont, sotalol excepté, habituellement insuffisants et une association avec un antiarythmique de classe I est de règle. Les bêtabloquants sont efficaces dans la moitié des extrasystoles ventriculaires associées à une insuffisance coronarienne. En cas d'insuffisance cardiaque, le traitement doit être étroitement surveillé et commencé à des doses plus faibles.

Les troubles du rythme de la cardiomyopathie obstructive (CMO) ne sont pas diminués par le traitement de celle-ci et nécessitent un traitement spécifique.

En dehors d'une atteinte associée de la contractilité myocardique, un traitement bien choisi, assorti des surveillances adéquates ainsi que d'un suivi des concentrations plasmatiques, est efficace et la mortalité à un an, significativement diminuée. Les échecs thérapeutiques sont plus fréquents en cas d'atteinte de la contractilité cardiaque. Le pacemaker antitachycardique ou un traitement chirurgical devront alors être envisagés.

• **Traitement électrique en prévention des récides de tachycardies ventriculaires**

Les défibrillateurs implantables permettent de traiter efficacement les malades à très haut risque de mort subite et dont les troubles résistent au traitement médicamenteux. La Société française de cardiologie a établi des recommandations dans ce sens (sfcardio.fr 2006).

• **Méthodes préventives ablatives des tachycardies ventriculaires**

Plus délicates à mettre en œuvre qu'à l'étage supraventriculaire, elles sont pourtant parfois envisageables. Leur efficacité et leur réalisation sont très dépendantes de la cardiopathie sous-jacente.

Le risque de récive, surtout s'il y a une notion de mauvaise tolérance ou d'antécédent de mort subite ressuscitée, impose souvent l'implantation complémentaire d'un DAI.

TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE EN PHASE AIGÜE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Aucun traitement n'est justifié à titre systématique dans la mesure où pratiquement tous les antiarythmiques ont une action dépressive sur le myocarde et que les bêtabloquants d'utilisation large dès la phase aiguë de l'infarctus ont prouvé leur efficacité sur les complications rythmiques.

En cas d'hyperexcitabilité ventriculaire, il faut vérifier l'ionogramme, la kaliémie notamment. L'injection intraveineuse de sulfate de magnésium est bénéfique.

En cas d'arythmie ventriculaire menaçante, force est d'avoir recours à la lidocaïne injectable.

En cas d'arythmie supraventriculaire, de FA en particulier, le traitement de choix est l'amiodarone.

Une tachycardie ventriculaire mal supportée ou une fibrillation ventriculaire imposent un choc électrique externe.

Rythme idioventriculaire accéléré RIVA

Parfois témoin de la reperfusion coronaire et par ailleurs efficace sur le plan hémodynamique, le RIVA est à respecter.

ARYTHMIES JUSTIFIANT UN TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Torsades de pointes

Les torsades de pointes prolongées entraînent une inefficacité cardiocirculatoire source de syncope. Elles peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire.

La suppression du facteur causal peut suffire à arrêter l'arythmie en l'absence de facteur métabolique associé, l'hypokaliémie en particulier dont la correction est impérative.

Elles compliquent parfois un syndrome QT long congénital, mais le plus souvent sont acquises (troubles métaboliques) ou iatrogènes et sont :

- fréquentes avec les antiarythmiques de classe Ia (quinidiques, disopyramide) et le sotalol ; en cas d'hypokaliémie ; en cas de BAV de haut degré et de BAV paroxystiques.
- rares avec les antiarythmiques de classe Ib (mexilétine), de classe Ic (cibenzoline, flécaïnide, propafénone), l'amiodarone, le bépridil ; les antidépresseurs ; certains antihistaminiques ; certains antipaludéens ; les neuroleptiques et les vasodilatateurs cérébraux ; l'hypomagnésémie et l'hypercalcémie ; la bradycardie sinusale et le bloc sino-auriculaire avancé.

La stimulation cardiaque définitive permet d'éliminer le facteur causal et prévient les récurrences dans les BAV permanents ou paroxystiques.

Les médicaments responsables d'un allongement de l'intervalle QT peuvent être à l'origine de torsades de pointes et de tachycardies ventriculaires. Il s'agit notamment du cisapride, de la sparfloxacine, du diphémanyl, des neuroleptiques phénothiaziniques dont le dropéridol (LRP, 2001). Le risque est d'autant plus grand que ces médicaments sont associés à des inhibiteurs enzymatiques tels que les macrolides, les inhibiteurs de protéase du VIH, la délavirdine, les antifongiques azolés, le diltiazem (LRP, 2000). En 2001, une interaction disopyramide/macrolide néfaste a encore été rapportée (LRP, 2001).

La thioridazine a également été incriminée dans la survenue de troubles graves du rythme : syncope, collapsus et mort subite ont été publiés (LRP, 2001).

Les torsades de pointes sont traitées en urgence par administration en bolus de 1 à 2 ampoules de 1 g de sulfate de magnésium, répétée en cas de besoin, puis d'une perfusion de 4 à 8 g/j de sulfate de magnésium. La stimulation ventriculaire est réservée aux torsades réfractaires à ce traitement.

Les antiarythmiques de classes Ia et III sont formellement contre-indiqués et il est préférable de s'abstenir de tout traitement antiarythmique.

Fibrillation ventriculaire

Ce trouble du rythme est à l'origine du plus grand nombre de morts subites en raison de l'inefficacité circulatoire qu'il entraîne et de son caractère irréversible.

► Réduction de la crise

Le traitement spécifique de l'accès de fibrillation ventriculaire est le choc électrique externe par voie transthoracique. En cas d'acidose ou d'hypoxie, cette mesure peut s'avérer inefficace et les corrections métaboliques et respiratoires nécessaires doivent être mises en œuvre.

Si l'arythmie est malgré tout résistante ou rapidement récidivante après choc, une injection IV de propranolol peut être utile.

Après réduction, un traitement médicamenteux intraveineux est instauré. La lidocaïne est utilisée fréquemment en raison de son faible effet dépresseur sur les ventricules.

► Prévention des récurrences

Un traitement efficace est indispensable en raison du risque de mort subite. La chirurgie, en général associée à des pontages, est envisageable si la cicatrice de l'infarctus est bien délimitée et la fonction ventriculaire gauche encore satisfaisante. L'amiodarone et les β -bloquants sont utilisables, le plus souvent en association.

Dans tous les autres cas, l'implantation d'un défibrillateur automatique doit être envisagée (sfcario.fr, janvier 2006).

Troubles du rythme de l'intoxication digitalique

Les tachycardies digitaliques imposent :

- l'arrêt, au moins momentané, de l'administration de ces médicaments ;
- l'injection de sulfate de magnésium et/ou de phénytoïne administrée dans une grosse veine, en raison de l'alcalinité de la préparation, à la dose initiale de 250 mg en 5 min (sans dépasser 50 mg/min), puis 100 mg toutes les 5 min (sans dépasser la dose totale de 1 g).

Le choc électrique externe est déconseillé, sauf si l'arythmie se transforme en fibrillation ventriculaire.

Si le surdosage se manifeste par des tachycardies atriales, il est possible de recourir à la plupart des antiarythmiques, quinidiques exceptés. Les plus souvent utilisés sont la lidocaïne et la mexilétine mais le vérapamil, les β -bloquants et l'amiodarone sont également efficaces, surtout en association avec le magnésium et le potassium. La cholestyramine favorise l'élimination des digitaliques.

En cas de prise massive de digitaliques ayant entraîné des troubles de l'excitabilité ventriculaire, une sonde d'entraînement provisoire doit être mise en place avant l'instauration du traitement.

L'atropine peut améliorer les troubles conductifs sino-auriculaires et atrio-ventriculaires.

Si ces traitements sont insuffisants, le recours aux fragments Fab d'anticorps antidigoxine (*Digidot*) doit être envisagé (cf. page 118).

Autres

Les troubles du rythme du prolapsus mitral sont particulièrement sensibles aux β -bloquants.

Les arythmies associées à la cardiomyopathie obstructive, quant à elles, répondent bien au vérapamil et à l'amiodarone.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies

Voir tableau 9.5.

Adaptation posologique

► En cas d'insuffisance hépatique

Elle est requise pour les médicaments à élimination hépatique prédominante : le disopyramide, la lidocaïne, la propafénone, le propranolol, etc.

► En cas d'insuffisance rénale

Pour les médicaments dont la voie principale d'excrétion, molécule-mère et/ou métabolite(s), est urinaire, une adaptation de la posologie est nécessaire (tableau 9.5). Alors que pour la plupart des antiarythmiques, l'adaptation consiste en une réduction des doses, celle du nadolol consiste à espacer les prises.

► Chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, les doses doivent être diminuées, en particulier à l'initiation du traitement, pour le disopyramide, la cibenzoline, la flécaïnide, la propafénone et les β -bloquants.

► En cas d'insuffisance cardiaque

La posologie des antiarythmiques doit être diminuée pour des raisons d'ordre :

- pharmacodynamique : ils sont dépresseurs de la contractilité myocardique. Les posologies doivent être réduites et une surveillance ECG étroite est indispensable ;
- pharmacocinétique, en raison d'une demi-vie allongée chez l'insuffisant cardiaque pour le disopyramide, les quinidiniques, la lidocaïne et la flécaïnide.

► Changements de posologie

Des délais doivent être respectés avant tout changement de posologie :

- 2 ou 3 jours pour le sotalol ;
- 4 ou 5 jours avec la flécaïnide.

Tableau 9.5. Schémas posologiques des antiarythmiques.

Principes actifs Noms de spécialité	Posologies Concentrations plasmatiques optimales Co (mg/mL)	Précautions Concentrations toxiques Ct (mg/mL)
disopyramide <i>Isorhythm, Rythmodan</i>	Voie IV : Da = 1,5 mg/kg en 10 min De = maxi 800 mg/j en perf lente Forme LP : 2 U/j en 2 prises Forme conventionnelle : Ad : Da = 4 à 6 U/j De = 3 à 4 U/j (réduction progressive) Enfant/nourrisson : milieu spécialisé Plus de 12 ans : 6-15 mg/kg/j 4 à 12 ans : 10-15 mg/kg/j 1 à 4 ans : 10-20 mg/kg/j moins de 1 an : 10-30 mg/kg/j Co = 1,7 à 4 µg/mL	IR : 1 mg/kg sur 1 h Forme LP réservée à l'adulte : en 2 prises/j > 70 ans : 1/2 dose IR : Clcr > 30 : 1/2 dose Clcr < 30 : forme à libération immédiate À répartir en au moins 3 prises/j 30 < Clcr < 50 : 1 U/8 h 10 < Clcr < 30 : 1 U/12 h Clcr < 10 : 1 U/24 h IH : 1/2 dose Ct = 7 µg/mL
hydroquinidine <i>Sérécór</i>	2 U/j (maxi 4 U/j) en 2 prises	IR : adapter selon la concentration plasmatique
quinidine <i>Cardioquine, Longacor, Quinidurule</i>	2 unités/prise matin et soir Co = 2 à 5 µg/mL	IR, adapter en fonction des concentrations Ct = 8 µg/mL
lidocaïne <i>Chlorhydrate de lidocaïne Braun, Xylocard</i>	Solution IV : 1 à 1,5 mg/kg en bolus, puis 1,5 à 4 mg/min en perfusion ; si arythmie pendant la perf. bolus de 25 à 50 mg Co = 1,5 à 6 µg/mL	IH : 1/2 dose La solution à 5 % doit être diluée Ct = 9 µg/mL
mexilétine <i>Mexitil</i>	250 mg en IV en 10 à 15 min Co = 0,75 à 2 µg/mL	Ct = 4 µg/mL

Tableau 9.5. Schémas posologiques des antiarythmiques. (Suite)

Principes actifs Noms de spécialité	Posologies Concentrations plasmatiques optimales Co (mg/mL)	Précautions Concentrations toxiques Ct (mg/mL)
cibenzoline <i>Cipralan, Exacor</i>	Voie IV : Da = 1 mg/kg inj. sur 2 min au moins Relais : perfusion sur 24 h de 8 mg/kg/j VO : 2 U/j ; DMT : 3 U/j C thérapeutique minimale = 0,4 µg/mL	IC (antécédent ou symptômes) et IR : 2 injections à 0,5 mg/kg espacées de 5 min Relais (toujours en 2 prises) : IR : 20 < Clcr < 40 : 0,26 mg/kg/h 10 < Clcr < 20 : 0,22 mg/kg/h IR : 20 < Clcr < 40 : 3 mg/kg/h 10 < Clcr < 20 : 2,5 mg/kg/h
flécainide <i>Flécaïne</i>	Voie IV : Da = 1-2 mg/kg en IV > 10 min relais : 0,02 mg/kg/min en perfusion de 1 h +0,003 mg/kg/min en perfusion continue ou 2 U <i>per os</i> /j, 12 h après la fin de la perfusion VO : 1 ou 2 U/j, maxi 3 unités/j Co = 0,2 à 1 µg/mL	Délai d'au moins 4 ou 5 jours entre chaque changement de dose IR/risque d'IC/sujet âgé ; Di < 1 mg/kg En 2 prises +++
propafénone <i>Rythmol</i>	Maxi 2 à 3 U/j Co = 0,2 à 0,8 µg/mL	Sujet âgé/IH : Da = 1 U/j
phénytoïne <i>Dilantin</i>	200-1 000 mg IV lente (maxi 50 mg/min)	Voie IV exclusive
acébutolol <i>Acébutolol</i> <i>Ratiopharm</i> , <i>Acébutolol RPG</i> , <i>Sectral</i>	400-800 mg/j 0,33-1 mg/kg en 10 à 30 min	Doses progressives. Chez le sujet âgé : Da plus faible IV lente sous ECG
esmolol <i>Bréviploc</i>	Séquences de Da +De jusqu'à efficacité Da = 500 µg/kg en 1 min De = 50 µg/kg/min en 4 min (maxi 200), De = 50 à 200 µg/kg/min en perfusion 24 h maxi	
métoprolol <i>Lopressor, Seloken</i>	Voie IV : 5 mg à raison de 1-2 mg/min à répéter si besoin, toutes les 2-5 min (maxi 20 mg) <i>per os</i> : 1-2 U/j en 2-3 prises	IV très lente, sujet âgé : réduire Di Prise pdt/juste aps repas
nadolol <i>Corgard</i>	1/2-1 unité le matin	IR : espacer les prises 31 < Clcr < 50 : 24-36 h 10 < Clcr < 30 : 24-48 h Clcr < 10 : 40-60 h Sujet âgé : réduire Da
propranolol <i>Avlocardyl</i> , <i>Avlocardyl LP</i> , <i>Hémipralon</i> , <i>Propranolol Ratio-pharm</i>	Adulte éveillé : maxi 10 mg Adulte sous anesthésie générale, maxi 5 mg Enfant : dose selon surface corporelle	IV : prémédication par atropine IV, 1-2 mg IV très lente (1 mL/min) sous contrôle PA et ECG Début de traitement : formes à libération conventionnelle Sujet âgé : réduire Di IH et IR : réduire Di
oxyprénolol <i>Trasicor, Trasicor retard</i>	1/2 unité, 3 fois/j 1 U/j de la forme LP	Sujet âgé : réduire Di
pindolol <i>Visken</i>	1-3 U/j en 1 à plusieurs prises	Sujet âgé : réduire Di
sotalol <i>Sotalex</i>	IV : 0,5-1,5 mg/kg en 10 min à répéter 6 h plus tard si besoin Di = 80 mg/j en 1 ou 2 prises De = 160-320 mg/j en 2 prises Cas sévères : maxi 640 mg/j	IR : 30 < Clcr < 60 : 1/2 dose 10 < Clcr < 30 : 1/2 dose Sujet âgé : réduire Di

Tableau 9.5. Schémas posologiques des antiarythmiques. (Suite)

Principes actifs Noms de spécialité	Posologies Concentrations plasmatiques optimales Co (mg/mL)	Précautions Concentrations toxiques Ct (mg/mL)
amiodarone <i>Amiodarone Merck, Corbionax, Cordarone</i>	Perfusion par cathéter central Da = 5 mg/kg sur 20 à 120 min, 2 à 3 fois/j De = 10-29 mg/kg/j (maxi 1,2 g/j) Relais VO dès le 1 ^{er} jour de perfusion VO : Da = 3 U/j, pendant 8 à 10 j (maxi 5 U/j) De = 1 unité tous les 2 jours à 2 U/j Co = 1 à 2,5 µg/ML	1 U/250 mL de G5 %
ibutilide <i>Corvert</i>	> 60 kg : 1 mg en 10 min < 60 kg : 0,01 mg/kg 2 ^e dose possible 10 min après la 1 ^{re} injection	Durée de perfusion de 10 min au moins
diltiazem <i>Tildiem</i>	Tachycardie jonctionnelle paroxystique : 0,25-0,30 mg/kg en 2 min	
vérapamil <i>Isoptine, Vérapamil Ratiopharm</i>	Voie IV : 1-2 unités en 2 à 3 min Si échec 2 ^e injection après 10 min±consolidée avec perfusion de 3 unités/250 mL de G5 % en 8 h Relais VO 2 h avant la fin de perfusion Adulte : 3-6 unités à 40 mg/j en 3 prises Enfant 5 mg/kg (maxi 10 mg/kg) (Da tachycardie paroxystique supraventriculaire : 2-3 unités à 120 mg/j)	Forme inj. réservée à l'adulte Sujet âgé : réduire dose IH : 1/5 dose Prise au cours des repas Forme à 120 mg réservée à l'adulte

U = unité

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

La prévention des récurrences de troubles de rythme fait exclusivement appel aux formes orales. En revanche, si la voie IV est très souvent utilisée pour la réduction des arythmies, la voie orale reste possible. C'est le cas de l'amiodarone qui est administrable, dans cette situation, en doses de charge.

► Conseils d'administration

Pour les formes parentérales :

- la solution de lidocaïne à 5 % doit impérativement être diluée avant administration ;
- les injections de disopyramide, de mexilétine, de flécaïnide, de sotalol et d'ibutilide doivent durer au minimum 10 min ;
- la perfusion d'amiodarone doit durer 20 min au moins ;
- l'amiodarone doit être perfusée à la concentration recommandée d'une ampoule, soit 150 mg/250 mL de diluant, par l'intermédiaire d'un cathéter central ;
- le propranolol doit être administré en IV lente (1 mL/min).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

Elle est obtenue grâce au respect des non-indications et des contre-indications.

► Non-indications des antiarythmiques

Les médicaments antiarythmiques ne sont pas indiqués dans le traitement des troubles du rythme asymptomatiques ne menaçant pas le pronostic vital. Il n'existe pas d'essai contrôlé ayant mis en évidence un bénéfice significatif. Dans certaines conditions, traiter s'est même avéré plus dangereux qu'administrer un placebo (étude CAST).

► Contre-indications liées au terrain

Les différentes contre-indications (Grolleau, 1995 ; Vidal, 2001) figurent dans le tableau 9.6.

► Signes ou incidents imposant l'arrêt du traitement

La survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire appelle à l'arrêt définitif d'un traitement par les classes Ia et Ic.

Il en est de même en cas d'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes.

► Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses (Vidal, 2001) de niveau « contre-indication » ou « association déconseillée » figurent dans le tableau 9.7.

Prévention des effets indésirables

(Duchêne-Marullaz, 1998 ; Dupuis, 1988 ; Roden, 1998)

Tableau 9.6. Pathologies contre-indiquant les antiarythmiques.

Pathologies	Antiarythmiques contre-indiqués
Cardiovasculaires	
Dysfonction sinusale	Classes II, III et IV (classes Ia et Ic : contre-indication moins formelle)
Blocs nodaux	Classes II, III, IV et digitaliques (classes Ia et Ic : restriction moins formelle)
Blocs de branche	Classe Ic (et Ia, dans une moindre mesure)
Intervalle QT long à l'ECG	Classes Ia, II et III
Trouble de la fonction inotrope	Classes Ic, II et IV (Ia, dans une moindre mesure)
Collapsus cardiovasculaire	amiodarone
Choc cardiogénique	lidocaïne et β -bloquants
Hypotension artérielle (sauf si elle est due aux troubles du rythme)	Classes II, III et IV
Flutter ou fibrillation auriculaire associés à une voie de conduction accessoire	vérapamil (car il peut favoriser la conduction à ce niveau, entraînant une accélération de la fréquence ventriculaire)
Syndrome de Wolff-Parkinson-White	lidocaïne (car elle facilite la conduction dans les voies accessoires)
Bradycardies importantes, inférieures à 45 bpm	mexilétine et β -bloquants
Troubles du rythme associés à un infarctus du myocarde datant de moins d'un mois	ibutilide, disopyramide et classe Ic
Angor	Un traitement par β -bloquant ne doit jamais être interrompu brutalement à cause du risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde voire de mort subite
Antécédent de tachycardie ventriculaire polymorphe	ibutilide
Torsades de pointes	quinidiniques et sotalol
Troubles du rythme de l'intoxication digitalique	quinidiniques (aggravation du surdosage par déplacement à partir des sites de fixation tissulaires)
Syndrome de Raynaud et troubles circulatoires périphériques	sotalol
Immunologiques	
Hypersensibilité	quinidiniques, disopyramide, anesthésiques locaux, cibenzoline, β -bloquants et ibutilide
Hyperthermie maligne	lidocaïne
Hypersensibilité à l'iode	amiodarone
Neurologiques	
Myasthénie	disopyramide (quinidiniques, contre-indication relative)
Épilepsie non contrôlée	lidocaïne
Endocriniennes et/ou métaboliques	
Porphyrie	lidocaïne
Hypomagnésémie et hypokaliémie	la plupart des antiarythmiques
Phéochromocytome non traité	sotalol
Acidose métabolique	sotalol
Dysthyroïdies	amiodarone
Insuffisances organiques ou fonctionnelles des émonctoires	
Insuffisance hépatique	mexilétine, ibutilide (relative pour la propafénone)
Insuffisance rénale	mexilétine, sotalol

Tableau 9.6. Pathologies contre-indiquant les antiarythmiques. (Suite)

Pathologies	Antiarythmiques contre-indiqués
Ophtalmologiques	
Glaucome par fermeture de l'angle	disopyramide (du fait des propriétés anticholinergiques)
Bronchopulmonaires	
Asthme	β -bloquants (relative pour la propafénone)
Broncho-pneumopathies obstructives sévères	β -bloquants (relative pour la propafénone)
Fibrose pulmonaire	amiodarone
Physiologiques	
Grossesse	ibutilide

Tableau 9.7. Interactions médicamenteuses des antiarythmiques.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
Classe Ia : type quinidine			
	sotalol	CI	Risque de torsades de pointes
	laxatifs stimulants (hypokaliémiant)	AD	Risque de torsades de pointes favorisé par l'hypokaliémie Surveillance clinique et de l'ECG
quinidine	itraconazole	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine par l'itraconazole
hydroquinidine et quinidine	sels solubles de magnésium	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et risque de surdosage par diminution de l'excrétion rénale de l'antiarythmique par alcalinisation des urines
Classe II : β-bloquants			
	amiodarone	CI/AD	CI pour le sotalol : risque de torsades de pointes; AD pour les autres : troubles de contractilité, d'automatisme et de conduction
	floctafénine	CI	En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les β -bloquants
	sultopride	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
esmolol	anticalciques	AD	En cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Troubles de l'automatisme, de la conduction et risque de défaillance cardiaque
sotalol	laxatifs stimulants	AD	Risque de torsades de pointes
	médicaments donnant des torsades de pointes	CI/AD	CI : amiodarone, bépridil, disopyramide, érythromycine IV, quinidiniques, sultopride, vincamine AD : halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, et, pour mémoire, astémizole et terfénaire
Classe III : amiodarone			
	sotalol	CI	Risque de torsades de pointes
	autres β -bloquants	AD	Troubles de contractilité, d'automatisme et de conduction
	diltiazem IV	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculo-ventriculaire
	laxatifs hypokaliémiant	AD	Risque de torsades de pointes
	médicaments donnant des torsades de pointes	CI/AD	CI : amiodarone, bépridil, disopyramide, érythromycine IV, quinidiniques, sultopride, vincamine AD : halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, et, pour mémoire, astémizole et terfénaire
	sparfloxacine	CI	Risque de torsades de pointes par allongement de l'espace QT

Tableau 9.7. Interactions médicamenteuses des antiarythmiques.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
Classe IV : diltiazem, vérapamil, bépridil			
diltiazem IV	dantrolène (perfusion)	CI	Par extrapolation des fibrillations ventriculaires mortelles observées chez l'animal
	esmolol	AD	Troubles d'automatisme, de conduction et risque de défaillance cardiaque
	amiodarone	AD	Risque de bradycardie et de bloc auriculo-ventriculaire

► Effets indésirables
communs à tous les antiarythmiques

Troubles du rythme, torsades de pointes. — Tous les antiarythmiques (en particulier ceux de la classe I) possèdent des propriétés arythmogènes et peuvent entraîner des extrasystoles, des tachycardies, des fibrillations voire des torsades de pointes. Ces torsades sont observées chez les patients atteints de cardiopathies sévères. Elles sont fréquemment associées à un état d'hypokaliémie.

QUE FAIRE ? Il faut régulièrement contrôler la kaliémie et éviter l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes.

► Effets indésirables de la classe Ia

• Disopyramide

Poussées d'insuffisance cardiaque, choc cardiogénique. — Ces poussées peuvent être observées chez les patients initialement insuffisants cardiaques ou ayant présenté des manifestations de ce type dans leurs antécédents.

QUE FAIRE ? En raison de son action inotrope négative, le disopyramide ne doit être prescrit chez ces patients qu'après digitalisation et sous stricte surveillance médicale.

Effets indésirables de type atropinique. — Ils se manifestent par une dysurie ou une rétention urinaire pouvant survenir chez l'homme (surtout chez le prostatique) mais également chez la femme, par des troubles de l'accommodation, une diplopie, une sécheresse de la bouche et une constipation.

QUE FAIRE ? Le patient doit être prévenu de ces effets qui ne justifient pas l'arrêt du traitement.

Hypoglycémie. — Des cas rares d'hypoglycémie ont été rapportés sous disopyramide essentiellement chez le sujet âgé.

QUE FAIRE ? La glycémie devra être particulièrement contrôlée chez les sujets à risque.

• Quinidine et hydroquinidine

Hypersensibilité/idiosyncrasie. — Elle peut être responsable de réactions allergiques graves, voire d'arrêt cardio-circulatoire inopiné.

QUE FAIRE ? La sensibilité des patients doit être impérativement testée avant toute mise sous quinidine par administration d'une gélule-test. Si une hypotension, une éruption cutanée, un épisode fébrile, un allongement QRS ou QT ou des extrasystoles apparaissent, l'hypersensibilité est probable et le traitement doit être suspendu. Si les modifications électrocardiographiques n'apparaissent qu'après 48 heures, le traitement peut être poursuivi en réduisant la posologie de moitié.

Atteinte hépatique. — Elle est rare et d'origine allergique, le plus souvent accompagnée de fièvre.

QUE FAIRE ? La survenue d'une fièvre inexpliquée sous traitement par un quinidine doit conduire à la réalisation d'un bilan hépatique et la confirmation d'une atteinte hépatique doit faire arrêter le traitement.

Troubles digestifs. — Ils sont très fréquents.

QUE FAIRE ? La tolérance digestive peut être améliorée par l'administration du médicament pendant les repas.

Photosensibilisation

QUE FAIRE ? Le patient doit en être informé et ne doit pas s'exposer au soleil durant le traitement.

► Effets indésirables de la classe Ib

• Lidocaïne

Les effets indésirables sont essentiellement d'ordre extracardiaque (hypersensibilité, effets neuropsychiques).

► Effets indésirables de la classe Ic

• Cibenzoline

Ralentissement de la conduction cardiaque. — Il est fréquent chez le sujet âgé.

QUE FAIRE ? Il est recommandé de diminuer de moitié la posologie chez le sujet âgé.

Poussées d'insuffisance cardiaque. — Elles sont observées chez les sujets porteurs d'une cardiopathie sévère.

QUE FAIRE ? La cibenzoline ne doit pas être utilisée chez les patients avec insuffisance cardiaque et hypotension non contrôlées. En cas de fraction d'éjection effondrée (< 25 %), le traitement doit être débuté par une dose-test (1/2 comprimé)

et poursuivi en contrôlant l'ECG, la fonction rénale et les paramètres cliniques.

• Flécaïnide

Poussées d'insuffisance cardiaque sévère. — Elles sont observées en cas de cardiopathies sévères préexistantes et peuvent s'aggraver en choc cardiogénique.

QUE FAIRE ? En raison de son activité inotrope négative, la flécaïnide ne pourra être utilisée que sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez l'insuffisant cardiaque ou le sujet ayant présenté des antécédents de ce type.

Troubles neurosensoriels — Ils sont de type vertige, vision trouble, tremblement et apparaissent essentiellement en cas de surdosage.

QUE FAIRE ? Une réduction de la posologie les fait disparaître.

• Propafénone

Troubles cardiaques. — La propafénone est susceptible d'entraîner une bradycardie et des troubles de la conduction.

QUE FAIRE ? L'apparition d'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire, ainsi que la survenue d'extrasystoles nombreuses et polymorphes doivent faire arrêter le traitement. En revanche, un allongement PR modéré ou un élargissement QRS ou QT ne doit pas faire arrêter le traitement car il n'a jamais été rapporté de torsades de pointes avec la propafénone.

Troubles extracardiaques. — La propafénone peut entraîner des effets extracardiaques bénins de type nausée, vomissement, constipation, réaction cutanée et trouble neurologique.

QUE FAIRE ? Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

► Effets indésirables de la classe II : β -bloquants

Hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire

QUE FAIRE ? En cas d'administration de β -bloquants par voie IV, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être régulièrement contrôlées. Le traitement IV par β -bloquant doit être suspendu si la fréquence cardiaque chute en dessous de 55 battements/min, si la pression artérielle systolique devient inférieure à 90 mmHg ou si l'intervalle PR à l'ECG se prolonge au-delà de 0,26 seconde (signe de bloc AV). Ces effets indésirables peuvent être simplement transitoires permettant alors une reprise du traitement par le β -bloquant. La surveillance hémodynamique doit être poursuivie étroitement et toute récurrence doit faire suspendre définitivement le traitement par les β -bloquants.

Hypoglycémie. — Ils sont susceptibles de masquer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie aiguë.

QUE FAIRE ? Il est important que les patients diabétiques soient prévenus de ce risque et que la glycémie soit plus étroitement surveillée.

Thrombocytopénie. — Cet effet est très rare.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être interrompu en cas de survenue de thrombocytopénie.

Impuissance, hyperlipidémie, dépression, claudication.

► Effets indésirables de la classe III

• Amiodarone

Microdéposits cornéens. — Ce sont des dépôts lipidiques complexes pratiquement systématiquement observés chez l'adulte. Ils restent le plus souvent localisés à l'aire sous-pupillaire. Ils peuvent exceptionnellement occasionner des troubles visuels de type halo coloré, en lumière éblouissante, ou sensation de brouillard.

QUE FAIRE ? Ils ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement s'ils sont supportés par le patient. Ces dépôts sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Photosensibilisation

QUE FAIRE ? Il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil et aux rayons ultraviolets durant le traitement.

Troubles thyroïdiens. — Ils peuvent aller dans le sens d'une hypo ou hyperthyroïdie. L'hypothyroïdie se traduit par une prise de poids, de l'apathie et une somnolence avec une élévation franche de la TSH. Les hyperthyroïdies sont moins symptomatiques et doivent être diagnostiquées sur l'effondrement de la TSH ultrasensible.

QUE FAIRE ? Une hypothyroïdie n'impose pas systématiquement l'arrêt du traitement. Ce dernier peut alors être poursuivi en complémentant avec la *L-thyroxine*, la posologie étant fixée par le dosage de la TSH. Une hyperthyroïdie impose l'arrêt du traitement. Si cet arrêt n'est pas trop tardif, la guérison est totale. S'il est trop tardif et expose au risque d'une thyrotoxicose, un traitement par les antithyroïdiens de synthèse n'est pas toujours suffisant et doit souvent être associé à une corticothérapie.

Troubles pulmonaires. — Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse sont rapportés. Elle se traduit initialement par une dyspnée d'effort, isolée ou associée à une altération de l'état général.

QUE FAIRE ? L'apparition d'une dyspnée doit faire entreprendre un contrôle radiologique. En cas de confirmation, le traitement doit être arrêté. Les signes pulmonaires régressent habituellement en 3 à 4 semaines. La guérison est accélérée par une corticothérapie.

Troubles hépatiques. — Cette toxicité hépatique peut se manifester par de simples élévations des transaminases ou, très rarement, par une hépatopathie aiguë en début de traitement. Elle peut également se traduire par une hépatopathie chronique de type pseudo-alcoolique en cas de traitement prolongé.

QUE FAIRE ? La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée pendant un traitement par l'amiodarone. À l'except-

tion d'une simple élévation des transaminases qui peut régresser spontanément, la survenue d'une hépatotoxicité doit faire interrompre le traitement.

Troubles neurologiques. — Des neuropathies périphériques sensitivo-motrices ont été rapportées exceptionnellement.

QUE FAIRE ? Elles imposent l'arrêt du traitement et sont réversibles.

Troubles cardiaques. — L'effet arythmogène de l'amiodarone est inférieur à celui des autres antiarythmiques et ne se manifeste, le plus souvent, qu'en cas d'association à d'autres antiarythmiques. Une bradycardie peut être observée, en général dose-dépendante.

• **Ibutilide**

Troubles cardiaques. — Les effets indésirables de l'ibutilide sont d'ordre dysrythmique. Des tachycardies ventriculaires polymorphes persistantes peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (1,9 % des cas). Des tachycardies transitoires peuvent aussi apparaître (3,1 %). Elles surviennent en général dans les 40 min suivant la mise sous traitement.

QUE FAIRE ? Le rythme cardiaque devra être étroitement surveillé pendant toute la perfusion et, au moins, durant les 4 heures qui suivent son arrêt. Cette surveillance devra être poursuivie en cas de non-retour à la normale de l'espace QT et lorsqu'un effet proarythmique a été observé pendant la perfusion.

- Effets indésirables de la classe IV : inhibiteurs calciques

Troubles du rythme ventriculaire, torsades de pointes avec le bépridil. — Cet effet indésirable du bépridil est

dû à ses propriétés électrophysiologiques d'allongement de repolarisation.

QUE FAIRE ? Un électrocardiogramme doit être systématiquement pratiqué avant la mise sous traitement, puis 2 à 4 semaines plus tard. Si l'allongement de l'espace QT est supérieur à 20 % de sa valeur initiale, la posologie doit être réduite. Si l'allongement persiste après réduction de la posologie, le traitement doit être interrompu.

Bradycardie. — Pour le bépridil, une bradycardie inférieure à 50 battements par minute doit entraîner une réduction de la posologie, voire un arrêt momentané du traitement.

QUE FAIRE ? La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être régulièrement suivies.

Bloc auriculo-ventriculaire. — Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques sont susceptibles de provoquer un BAV de 1^{er} degré pouvant, à son tour, dégénérer en bloc complet, en particulier au pic de concentration.

QUE FAIRE ? Ils sont à proscrire en cas de bloc de 2^e et 3^e degrés non appareillés.

Insuffisance cardiaque congestive. — Le vérapamil est capable de provoquer ou d'aggraver une insuffisance cardiaque.

QUE FAIRE ? Si le patient souffre d'insuffisance cardiaque, celle-ci doit être contrôlée avant la mise sous vérapamil. Dans le cas où ce contrôle est assuré par un digitalique, la conduction auriculo-ventriculaire est à surveiller (effet additif) et les concentrations plasmatiques du digitalique, contrôlées (possible augmentation par le vérapamil).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Arythmies cardiaques

Au sein des **troubles de l'automatisme cardiaque**, sont distingués :

1. les troubles du rythme avec accélération de l'automatisme et nécessitant une thérapeutique antiarythmique ;
2. les troubles de la conduction, caractérisés par un ralentissement de cet automatisme et requérant une stimulation.

Ces perturbations peuvent toucher tous les étages de la structure cardiaque. Le risque majeur des troubles du rythme auriculaire est la thrombose tandis que celui des troubles du rythme ventriculaire est l'inefficacité circulatoire.

Stratégie thérapeutique

Ces pathologies relèvent d'une prise en charge, médicamenteuse (« antiarythmiques » vrais, digitaliques, etc.) ou non (choc électrique, radiofréquence, défibrillateur, etc.), mais les médicaments eux-mêmes peuvent être source d'arythmie et leur indication doit être bien pesée. Certains troubles métaboliques, l'hypokaliémie en particulier, sont pro-arythmogènes et leur seule correction peut suffire à juguler l'arythmie.

Extrasystoles auriculaires sur cardiopathie. — Antiarythmiques de classe Ia, Ic ou III.

Tachycardie de Bouveret. — 1. Réduction des crises lorsque les manœuvres vagales échouent par injection de *Stryadine* ou de vérapamil. Le diltiazem injectable est également envisageable. 2. Prévention des récurrences, lorsque les crises sont mal tolérées : β -bloquant chez le sujet jeune, vérapamil, antiarythmique de classe I. L'amiodarone est réservée aux cas associés à un faisceau de Kent (période réfractaire courte). Radiofréquence prometteuse.

Flutter et tachysystolie auriculaires. — 1. Réduction par le diltiazem ou, éventuellement, la digoxine. En cas d'échec, amiodarone. Si l'arythmie est ancienne, stimulation auriculaire rapide associée à l'amiodarone ou à un antiarythmique de classe I. En dernier recours, choc électrique externe. 2. Prophylaxie par amiodarone. En cas d'échec, antiarythmique de classe Ia ou Ic. Lorsque le flutter est irréductible, digitalique en association. S'il alterne avec une fibrillation auriculaire, ablation par radiofréquence avec mise en place d'un stimulateur ventriculaire.

Fibrillation auriculaire. — 1. Réduction des crises paroxystiques par digitalique intraveineux. En cas de persistance, digitalique

par voie orale associé à un anticoagulant. En cas d'échec, amiodarone. Si l'échec est persistant, choc électrique une semaine après arrêt des médicaments. 2. Prévention des récurrences par un quinidinique à libération prolongée. Pour les formes sévères, amiodarone. En cas de récurrences, β -bloquants ou propafénone. Si l'entraînement ventriculaire est trop rapide, modulation du nœud AV avec implantation d'un stimulateur auriculaire. Si un faisceau de Kent est associé, choc électrique suivi d'une prophylaxie. 3. La fibrillation auriculaire permanente est réduite par un choc électrique ; par la suite, sa tolérance est généralement bonne.

Tachycardies jonctionnelles. — 1. Réduction par manœuvres vagales. Lorsqu'elles sont invalidantes, médicaments de la classe Ic. 2. Les crises de tachycardie du syndrome de WPW sont réductibles par les antiarythmiques injectables de classe I. Si l'arythmie est mal tolérée, choc électrique en urgence. 3. Prévention par antiarythmiques de classe I *per os*. L'ablation par radiofréquence est également envisageable.

Phase aiguë d'infarctus du myocarde. — 1. En l'absence d'arythmie, aucun traitement spécifique : β -bloquant administré dans un but anti-ischémique. 2. En cas d'extrasystoles ventriculaires bénignes, sulfate de Mg. 3. S'il y a des critères de gravité, lidocaïne IV. 4. En cas de tachycardie ventriculaire, cardioversion. 5. S'il s'agit d'une fibrillation ventriculaire, choc électrique.

Tachycardies ventriculaires. — 1. Tentative de réduction par la classe I, IV sous surveillance sinon stimulation endocavitaire, voire choc électrique. 2. Prévention des récurrences par la classe I. En cas d'échec, pacemaker antitachycardique ou traitement chirurgical. En cas de risque élevé de mort subite, implantation d'un défibrillateur.

Fibrillation ventriculaire. — 1. Réduction de la crise par choc électrique. 2. Prévention des récurrences : chirurgie associée à des pontages et utilisation d'amiodarone ou de β -bloquant. En cas d'échec, implantation d'un défibrillateur.

Cas particulier des torsades de pointes. — 1. Arrêt des médicaments pourvoyeurs, correction des désordres métaboliques responsables. 2. Traitement par sulfate de magnésium en bolus, suivi d'une perfusion. En cas d'échec, stimulation ventriculaire. Les antiarythmiques de classe Ia et III sont formellement contre-indiqués et il est préférable de s'abstenir de tout traitement antiarythmique.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Une femme de 65 ans est hospitalisée pour palpitations et dyspnées d'effort depuis quelques jours. Une aggravation s'est produite depuis quelques heures avec apparition d'une orthopnée (essoufflement en position assise).

Dans ses antécédents, on trouve un « souffle au cœur » depuis 4 ans, un épisode de palpitations il y a 8 mois avec une amaurose (perte de la vision) transitoire.

À l'examen, on retrouve un pouls rapide, irrégulier, entre 120 et 160 bpm ; une tension à 160/90 mmHg ; un souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle 3/6.

QUESTIONS

1. À quel type de pathologie pensez-vous ?

- a) Trouble du rythme cardiaque.
- b) Insuffisance cardiaque.
- c) Valvulopathie mitrale.
- d) Accident vasculaire cérébral.

2. Quels types d'examens sont nécessaires ?

- a) ECG.
- b) Radio pulmonaire.
- c) Échocardiographie.
- d) Bilan biologique.
- e) Cathétérisme cardiaque.

L'ECG met en évidence :

- une arythmie complète par fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire à 120-160/min ;
- un axe QRS gauche avec bloc incomplet de la branche gauche ;
- un sous-décalage du segment ST en latéral de 1 mm.

3. Précisez le tableau arythmique :

- a) Trouble du rythme supraventriculaire.
- b) Trouble du rythme ventriculaire.
- c) Arythmie rapide.
- d) Accélération modérée du rythme cardiaque.

4. Quels traitements faut-il mettre en route ?

- a) Héparine non fractionnée.
- b) Héparine de bas poids moléculaire.
- c) Antivitamine K.
- d) Xylocaïne IV.
- e) Digitalique.
- f) Cordarone.

5. Quelle est la conduite à tenir à moyen terme ?

- a) Bilan de la valvulopathie.
- b) Anticoagulation prolongée.

- c) Choc électrique externe ;
- d) β -bloquants-inhibiteurs calciques.
- e) Digitaliques.

RÉPONSES

1. a), b), c), d)

La notion de palpitations et de récidives fait évoquer un trouble de rythme.

Celle de dyspnée et d'aggravation fait évoquer une insuffisance cardiaque dont il faudra déterminer si elle est cause et/ou conséquence des troubles du rythme.

La notion de souffle fait craindre la présence d'une valvulopathie sous-jacente. Le siège décrit et le temps systolique correspondent sûrement à une insuffisance mitrale.

La notion d'amaurose transitoire évoque un épisode résolutif d'accident ischémique transitoire et met l'accent sur le caractère thrombo-emboligène de la pathologie.

2. a), b), c), d)

L'ECG permet de mettre en évidence l'arythmie ; le bilan biologique recherche le facteur déclenchant et/ou favorisant : anémie, déséquilibre ionique, hyperthyroïdie. Une radiographie pulmonaire est pratiquée pour rechercher causes et conséquences de la cardiopathie sous-jacente. L'échocardiographie permet la mise en évidence de la valvulopathie, son retentissement sur la fonction cardiaque et d'éventuelles complications thromboemboliques. L'échocardiographie transthoracique, éventuellement transœsophagienne suffit en général pour le diagnostic étiologique et le diagnostic de gravité.

Le cathétérisme cardiaque n'est utile que dans un second temps, dans les cas très difficiles ou à titre d'examen préopératoire.

3. a), c)

Il s'agit d'un trouble du rythme supraventriculaire (arythmie complète par fibrillation auriculaire) associé à une conduction ventriculaire rapide à 120-160 bpm. Le risque de complications emboliques, hémodynamiques et ischémiques est donc majeur.

4. a), c), e), f)

L'anticoagulation par héparine non fractionnée IV ou SC est indispensable. Les HBPM ne sont pas, pour l'heure, validées dans les troubles du rythme cardiaque à haut risque emboligène.

La surveillance se fait sur le TCA. Un contrôle malade/témoin entre 1,5 à 2,5 est l'objectif.

Les AVK seront à moyen terme utilisés en relais *per os*, avec pour objectif un INR entre 2 et 3 dans la plupart des cas (3 à 4,5 si prothèse mécanique).

La *Xylocaïne* est utilisée plutôt dans les arythmies ventriculaires.

Digitaliques et *Cordarone* sont les médicaments de choix dans la fibrillation auriculaire, au moins pour diminuer la réponse ventriculaire et, au mieux, pour régulariser le rythme. Les digitaliques (digoxine) IV ou *per os* sont recommandés. L'amiodarone peut être utilisée en doses de charge en l'absence de dysthyroïdie symptomatique et après prélèvement pour dosage des hormones thyroïdiennes.

5. a), b), c), d), e)

Le bilan cardiaque est systématique, à la recherche de cardiopathie et, en particulier, d'une valvulopathie mitrale (notion de souffle). La taille de l'oreillette gauche et l'existence d'un thrombus sont des éléments très importants à déterminer pour apprécier la probabilité de régularisation de la fibrillation auriculaire et le risque embolique.

En cas de régularisation en rythme sinusal. — Mise en route d'un traitement d'entretien surtout en cas de valvulopathie sous-jacente, anticoagulation pendant 3 mois, voire à plus long terme en cas de valvulopathie significative du fait des risques d'AVC.

Si la fibrillation auriculaire persiste, se pose le problème de la régularisation par choc électrique, en fonction :

- de l'âge ; sujet relativement jeune donc choc électrique externe (CEE) envisageable ;
- de la présence d'une valvulopathie ;
- de la taille de l'oreillette gauche ; plus elle est dilatée et plus la réduction est difficile ;
- de la présence de thrombus ; une anticoagulation depuis au moins 3 semaines est nécessaire sinon, pour certaines équipes, après élimination de ce risque par échographie transœsophagienne.

Si une régularisation à long terme est observée. — Poursuite du traitement d'entretien.

En cas de persistance d'une réponse ventriculaire rapide à l'effort. — Traitement digitalique $\pm$ β -bloquant, voire inhibiteurs calciques bradycardisants.

Cas n° 2. Un homme de 47 ans est pris en charge par le SAMU à la suite de palpitations, de vertiges et de malaise général après un effort. On retrouve un rythme régulier, rapide, à 180 bpm ; une tension à 80/60 mmHg. Il est conscient et ne ressent aucune douleur. Dans ses antécédents figure un infarctus inférieur du myocarde, diagnostiqué à 42 ans, traité par aspirine et dérivés nitrés.

QUESTIONS

1. À quel type de pathologie pensez-vous ?

- a) Arythmie supraventriculaire.
- b) Arythmie ventriculaire.
- c) Mauvaise tolérance hémodynamique.

2. Quels sont les examens nécessaires ?

- a) ECG.
- b) Radio pulmonaire.

L'ECG met en évidence une tachycardie régulière à 180/min, avec complexe QRS large, un axe gauche, en retard, type bloc de branche droit.

3. Précisez le tableau dysrythmique :

- a) Tachycardie ventriculaire.
- b) Fibrillation auriculaire.

4. Quelles sont les stratégies thérapeutiques ?

- a) *Xylocaïne* – *Cordarone* IV.
- b) Choc électrique externe.
- c) Exploration électrophysiologique.
- d) Coronarographie.
- e) β -bloquants.
- f) *Rythmol*.

RÉPONSES

1. b), c)

L'appréciation de la tolérance est fondamentale car elle conditionne les mesures thérapeutiques, parfois en urgence. Dans ce cas, vertiges, malaise général, PA abaissée sont évocateurs de tolérance moyenne, voire mauvaise, imposant une surveillance rigoureuse. Le terrain de cardiopathie ischémique, la fréquence de la tachycardie fait évoquer une arythmie ventriculaire, qui devra être confirmée par l'ECG.

2. a)

Seul l'ECG, en pleine crise permettra le diagnostic du type d'arythmie, indispensable pour le choix ultérieur de la conduite à tenir et du traitement.

3. a)

Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire sur cardiopathie ischémique. La fibrillation auriculaire n'est pas régulière, les complexes larges sont évocateurs d'une origine basse, ventriculaire. Les caractéristiques du tracé ECG sont riches d'information. L'aspect de bloc de branche droit fait penser à un trouble partant du ventricule gauche tandis que l'axe gauche évoque un point de départ de la paroi inférieure.

4. a), b), c), d), e)

En urgence, la réduction de la TV doit être faite le plus rapidement possible. Différents moyens sont utilisables :

- médicamenteux par lidocaïne ou amiodarone injectables (amiodarone en continu par seringue électrique et impérativement par voie centrale) ;
- entraînement endocavitaire, *overdrive*, pour essayer de capter, puis stopper la tachycardie ;
- choc électrique externe, si TV réfractaire aux stratégies précédentes ou s'il y a une aggravation au plan hémodynamique, sous anesthésie générale de courte durée.

À moyen terme :

- biologie (enzymes cardiaques) et ECG postcritiques à la recherche d'un nouvel infarctus ;
- bilan de cardiopathie ischémique avec, notamment, coronarographie pour rechercher une aggravation des lésions permettant d'expliquer la complication arythmique et une dégradation importante de la fonction ventriculaire gauche ;

- bilan électrophysiologique avec :

- Holter,
- potentiels tardifs pour rechercher une arythmie quiescente (ESV par exemple),
- au moindre doute, exploration électrophysiologique.

Traitement antiarythmique ultérieur. — En présence d'une cardiopathie ischémique, il faut éviter la classe Ic. Les médicaments de choix sont les β -bloquants, le *Sotalol* (sotalol) notamment, sauf s'il existe une insuffisance cardiaque importante.

Si la fonction ventriculaire gauche est très altérée, il faut avoir recours à l'amiodarone. Parfois, un défibrillateur implantable est nécessaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLOT E. — Les antiarythmiques. *Thérapeutique en pathologie cardio-vasculaire : de la pharmacologie à la prescription*, Gilgenkrantz J.-M., Royer R.-J., Zannad F. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1987, 173-203.
- BABUTY D., FAUCHIER L., PORET P., COSNAY P., FAUCHIER J.-P. — Extrasystoles. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*, 11-031-D-10, Elsevier, Paris, 1998, 9 p.
- BABUTY D., FAUCHIER L., MARIE O., GIRAudeau C., FAUCHIER J.-P., COSNAY P. — Extrasystoles auriculaires, jonctionnelles et ventriculaires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-031-D-10, 2004.
- BARNAY C., TARLET J.-M. — Prévention de la fibrillation auriculaire par stimulation de l'oreillette. *Cardiologie pratique*, 1996, 369.
- BARNAY C., TARLET J.-M., MEDVEDOWSKY J.-L. — Blocs intraventriculaires. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie. Techniques*, Elsevier, Paris, 11-036-C-10, 1997, 10 p.
- BREMBILLA-PERROT B. — Traitement des troubles du rythme. In : Gilgenkrantz J.-M., Royer R.-J., Zannad F. *Thérapeutique en pathologie cardio-vasculaire : de la pharmacologie à la prescription*, Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1987, 604-618.
- BREMBILLA-PERROT B. — Fibrillations auriculaires paroxystiques, symptomatiques et asymptomatiques. Faut-il traiter ? *Cardiologie pratique*, 1997, 421.
- BREMBILLA-PERROT B. — Tachycardies ventriculaires. *Encycl. Méd.-Chir., Cardio-Angéiologie. Techniques*, Elsevier, Paris, 11-033-E-10, 1999, 13 p.
- BREMBILLA-PERROT B. — Tachycardie de la jonction auriculo-ventriculaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-033-C-10, 2001, 9 p.
- BREMBILLA-PERROT B. — Fibrillation auriculaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-034-A-10, 2002, 11 p.
- CHAPELON-ABRIC C. — Blocs intraventriculaires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-036-C-10, 2005.
- CHAUVIN M. — Flutter atrial et tachycardies atriales non fluttriennes. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Elsevier, Paris, 11-033-A-10, 1998, 10 p.
- CHAUVIN M. — Maladie rythmique des oreillettes. In : *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Elsevier, Paris, 11-034-C-10, 1998, 2 p.
- CLÉMENTY J. — Fibrillation auriculaire : réduire ou ralentir ? Il faut ralentir la cadence ventriculaire. *Cardiologie pratique*, 1997, 416.
- DAUBERT C., RITTER P., MABO P. — Les stimulateurs cardiaques implantables et leur surveillance. *Encycl. Méd.-Chir., Cŕur-Vaisseaux*, Elsevier, Paris, 11036F10, 12-1990, 11 p.
- DEHARO J.-C., DJIANE P. — Place des antiarythmiques dans la réduction du nombre de chocs des défibrillateurs. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-036-F-50, 2006, 4 p.
- DINANIAN S., MOTTÉ G. — Doit-on prescrire le sotalol en prévention de rechutes d'arythmies complètes par fibrillation auriculaire chez les coronariens ? *Cardiologie pratique*, 1997, 412.
- DINANIAN S. — Traitement médical des troubles du rythme. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-036-D-40, 2006, 7 p.
- DJIANE P., DEHARO J.-C. — Blocs auriculoventriculaires. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-032-A-10, 1999, 12 p.
- DUCHÊNE-MARULLAZ P. — Antiarythmiques. In : *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* Schorderet M. Frison-Roche/Slatkine, Paris/Genève, 1998, 197-216.
- DUPUIS B. — Antiarythmiques. In : *Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique*, Giroud J.-P., Mathé G., Meyniel G. 2^e édition, Expansion scientifique française, Paris, 1988, 458-502.
- FUSTER M. et al. — ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. *Eur. Heart J.* 2006, 27 (16), 1979-2030.
- GROLLEAU R., DAVY J.-M. — *Troubles du rythme cardiaque*. Laboratoires UPSA, 1995.
- GUIZE L., LAVERGNE T., COPIE X., LE HEUZEY J.-Y. — Conduite à tenir devant un patient ayant un syndrome de Wolff-Parkinson-White. In : *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Elsevier, Paris, 11-035-G-10, 1996, 3 p.

- GUIZE L., LAVERGNE T., COPIE X., LE HEUZEY J.-Y. — Conduite à tenir chez un patient ayant un syndrome de Wolff-Parkinson-White. *Cardiologie pratique*, 1997, 410.
- GUIZE L., LAVERGNE T., DARONDEL J.-M., AIT SAID M., LE HEUZEY J.-Y. Conduite à tenir devant un patient ayant un syndrome de Wolff-Parkinson-White. *Encycl Méd-Chir* (Elsevier, Paris) *Cardiologie*, 11-035-G-10, 2003, 6 p.
- LE HEUZEY J.-Y. — Fibrillation auriculaire : réduire ou ralentir ? Plaidoyer pour le maintien du rythme sinusal. *Cardiologie pratique*, 1997, 416.
- LE HEUZEY J.-Y. — Arythmies ventriculaires postinfarctus : identification des patients à risque. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Elsevier, Paris, 11-036-B-10, 1994, 4 p.
- LECLERCQ J.-F. — Quand peut-on dire d'une extrasystole ventriculaire qu'elle est bénigne ? *Cardiologie pratique*, 1996, 380.
- LECLERCQ J.-F. — Quand rechercher des potentiels tardifs ventriculaires ? *Cardiologie pratique*, 1996, 360.
- LELLOUCHE D., PUJADAS-BERTHAULT P., ELBAZ N. — Les défibrillateurs implantables. *Presse Med.*, 2001, 30, 865-873.
- LRP — Torsades de pointes et dropéridol. *Prescr.*, 2001, 21, 122.
- LRP — Troubles du rythme cardiaque graves sous cisapride. *Prescr.*, 2000, 20, 519-521.
- LRP — Thioridazine et troubles du rythme cardiaque graves. *Prescr.*, 2001, 21, 356.
- LRP — Disopyramide : interaction avec les macrolides. *Prescr.*, 2001, 21, 357-358.
- MEDVEDOWSKY J.-L., BARNAY C., COURCIER D. — Troubles de la fonction sinusale. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie – Angéiologie*. Techniques, Paris, 11-031-A-10, 1994, 8 p.
- MOTTÉ G. — Indications des explorations invasives en rythmologie. *Cardiologie pratique*, 1997, 407.
- MOTTÉ G., DINANIAN S., SEBAG C., SLAMA M. — Antiarythmiques. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Techniques, Paris, 11-904-A-10, 1996, 8 p.
- MOTTÉ G. — Les antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire. Quand et pour qui ? *Cardiologie pratique*, 1996, 378.
- RODEN D.-M. — Les antiarythmiques. In : Goodman & Gilman : *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9^e édition, Tillement J.-P., McGraw-Hill, 1998, 845-880.
- PUECH P. — Blocs auriculoventriculaires. *Encycl. Méd.-Chir., CŒur-Vaisseaux*. Techniques, Paris, 11032A10, 3-1988, 16 p.
- PUECH P. — Fibrillation auriculaire. *Encycl. Méd.-Chir., CŒur-Vaisseaux*, Paris, 11034A10, 3-1989, 12 p.
- PUECH P. — Tachycardies de la jonction auriculo-ventriculaire. *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Elsevier, Paris, 11-033-C-10, 1993, 10 p.
- PUECH P. — Tachycardies ventriculaires. *Encycl. Méd.-Chir., CŒur-Vaisseaux*, Paris, 11033E10, 12-1990, 17 p.
- PUECH P. — Les torsades de pointes. *Encycl. Méd.-Chir., CŒur-Vaisseaux*, Paris, 11035E15, 9-1989, 8 p.
- SAVOURÉ A., VERDONCK A., ANSELME F. — Préexcitations ventriculaires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Cardiologie*, 11-033-F-10, 2004, p.
- SAVOURÉ A., VERDONCK A., OUALI S., ANSELME F. — Méthodes ablatives. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Cardiologie*, 11-036-D-10, 2003, 15 p.
- SLAMA R. — Pratiques rythmologiques. *Cardiologie pratique*, 1997, 398.
- TOUBOUL P. — Défibrillateur automatique implantable. In : *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*. Elsevier, Paris, 11-036-D-20, 1994, 4 p.
- TOUBOUL P. — Fibrillation ventriculaire. In : *Encycl. Méd.-Chir., Cardiologie-Angéiologie*, Elsevier, Paris, 11-035-A-10, 1996.
- TOUBOUL P. — Fibrillation ventriculaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Cardiologie*, 11-035-A-10, 2003, p.
- TOUBOUL P. — Défibrillateur automatique implantable. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Cardiologie*, 11-036-D-20, 2001, 6 p.
- Vidal — Éditions du Vidal, 2006.
- WEISSENBURGER J., DAVY J.-M. — Torsades de pointes. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Cardiologie*, 11-035-E-1, 2004, <http://www.theriaque.org>

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	188
Physiopathologie	188
Causes	188
Paramètres hémodynamiques	189
Diagnostic et surveillance de l'évolution du choc	189
Diagnostic	189
Surveillance	189
Médicaments utilisables	189
Médicaments de remplissage vasculaire	189
Médicaments vaso- et cardioactifs	191
Assistance circulatoire par contre-pulsion intra-aortique	192
Critères de choix thérapeutique	193
Correction de la cause : traitement étiologique	193
Correction des troubles hémodynamiques	193
Traitement du choc hypovolémique	193
Traitement du choc anaphylactique	195
Traitement du choc cardiogénique	196
Traitement du choc septique	198
Correction des troubles associés	199
Traitement du choc chez l'enfant	200
Choc hypovolémique vrai chez l'enfant	200
Choc septique chez l'enfant	200
Choc anaphylactique chez l'enfant	200
Traitement du choc chez la femme enceinte ..	200
Optimisation thérapeutique	202
Optimisation posologique	202
Posologie, plan de prises	202
Adaptation posologique	203
Optimisation de l'administration	204
Prévention de l'iatro-pathologie	204
Prévention des risques majeurs	204
Prévention des effets indésirables	207
CE QU'IL FAUT RETENIR	209
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	210
Références bibliographiques	212

10

Traitement des états de choc

Chapitre révisé pour cette édition par :

Al Hajj-Karnib Amal

*Professeur assistant de pharmacie,
clinique faculté de pharmacie,
université libanaise, Beyrouth, Liban*

Isabelle Federspiel

*Interne en pharmacie, pôle pharmacie,
CHU de Grenoble, France*

Chapitre initialement rédigé par :

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris;
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie Paris-XI,
Châtenay-Malabry, France*

Jean-Bernard Cazalaà

*Praticien hospitalier,
service d'anesthésie-réanimation,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France*

Boucif Baha

*Interne en médecine,
service d'anesthésie-réanimation,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiologiquement, l'hémodynamique cardio-vasculaire est maintenue grâce à trois paramètres :

- une pompe cardiaque caractérisée par un débit cardiaque dépendant du retour veineux (précharge) et de la force contractile du myocarde ;
- un volume circulant (contenu) dans le système artérioveineux (contenant) ;
- une circulation périphérique, constituée d'un réseau de capillaires.

Les deux derniers paramètres constituent la postcharge. L'état de choc se caractérise par une insuffisance circulatoire périphérique aiguë, résultat d'une hypoperfusion tissulaire responsable d'une altération de l'approvisionnement cellulaire en substrats énergétiques (principalement l'oxygène) aboutissant progressivement à une souffrance cellulaire généralisée.

Causes

Les causes de choc peuvent être diverses :

Hypovolémie. — C'est une inadéquation entre le lit vasculaire (contenant) et le volume sanguin circulant (contenu) pouvant résulter :

- d'une diminution de la masse sanguine : **hypovolémie vraie** pouvant avoir deux origines :

- une hémorragie interne ou externe,
- des pertes liquidiennes (diarrhées, vomissements, brûlures, déshydratation) ;
- d'une atteinte du lit vasculaire : **hypovolémie relative** par allergie (choc anaphylactique) : il s'agit d'un choc vasoplégique (disparition du tonus des parois vasculaires s'accompagnant d'une vasodilatation passive) avec une composante hypovolémique par augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces deux phénomènes sont dus à la libération brutale de nombreux médiateurs endogènes entraînée par une réaction allergique.

Choc cardiogénique. — Il est lié à une réduction importante du débit cardiaque consécutif à une défaillance du muscle myocardique (infarctus du myocarde, certaines arythmies, etc.) ou une obstruction circulatoire au niveau cardiaque ou dans l'artère pulmonaire de causes diverses (embolie pulmonaire massive, tamponnade cardiaque, etc.).

Choc septique. — Il s'agit d'un choc vasoplégique, hypovolémique et cardiogénique, causé par la libération de nombreux médiateurs endogènes (*Tumor Necrosis Factor*, TNF ; *Platelet Activating Factor*, PAF ; interleukines, etc.) sous l'effet, soit d'endotoxines bactériennes (choc endotoxinique des bactéries à Gram négatif), soit d'autres composants bactériens (choc exotoxinique des bactéries à Gram positif).

Selon la conférence de consensus de la SFAR¹ et la SRLF (octobre 2005), les définitions du sepsis, du sepsis grave et du choc septique sont présentées dans le tableau 10.1.

1. Société française d'anesthésie et de réanimation.

Tableau 10.1. Définitions du sepsis, du sepsis grave et du choc septique d'après la SFAR et la SRLF (2005).

Variables	Définitions
Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3 °C ou < 36 °C Pouls < 90/min, > 2 DS pour l'âge Glycémie > 7,7 mmol/L Leucocytes > 12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³ ou > 10 % de formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire > 2 s, > 5 s Lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) : – respiratoire : PaO ₂ /FiO ₂ < 300, FiO ₂ > 0,5 pour SpO ₂ > 92 % – rénale : créatininémie > 176 µmol/L, > 2 × normale ou oligurie – coagulation : INR > 1,5, > 2 – hépatique : INR > 4, bilirubine > 78 µmol/L, transaminases > 2 × normale – thrombocytopénie : < 10 ⁵ /mm ³ , 8 × 10 ⁵ /mm ³ – fonctions supérieures : GCS < 13, < 11
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 mL/kg, > 40 mL/kg

Les éléments spécifiques à l'enfant sont en italique.

Paramètres hémodynamiques

Sur le plan des paramètres cardiaques et circulatoires, quatre types de chocs peuvent être distingués (Carli, 1990) :

- choc cardiogénique, caractérisé par :
 - un débit cardiaque très abaissé,
 - des pressions de remplissage ventriculaire (précharge) et des résistances périphériques (postcharge) élevées ;
- choc hypovolémique, caractérisé par :
 - un débit cardiaque et des pressions de remplissage ventriculaire (précharge) abaissés,
 - des résistances vasculaires périphériques (postcharge) élevées ;
- choc vasoplégique, caractérisé par :
 - des résistances vasculaires périphériques (postcharge) effondrées,
 - un débit cardiaque proche de la normale ;
- choc septique : de mécanisme complexe alternant trois phases dont les paramètres cardiaques et circulatoires peuvent varier :
 - phase initiale adrénérurgique (de 0 à 4 heures) avec libération massive de catécholamines maintenant des flux sanguins cérébral et coronaire corrects et de médiateurs de type kinines et histamine abaissant les résistances vasculaires périphériques (postcharge). Globalement, un état hyperkinétique est observé avec un fort débit cardiaque. Toutefois, cette phase hyperkinétique peut être masquée par une hypovolémie et n'est alors révélée qu'à la suite d'un remplissage vasculaire,
 - phase intermédiaire (de 4 à 16-24 heures) caractérisée par une réduction de la libération des catécholamines observée dans la phase initiale et l'apparition d'une incompetence myocardique. Cette phase se caractérise par une élévation des pressions de remplissage ventriculaire (postcharge),
 - phase tardive hypokinétique avec faible débit cardiaque et élévation des résistances vasculaires périphériques. Cette phase terminale peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale associant syndrome de détresse respiratoire, hypovolémie réfractaire au traitement, hypoperfusion coronaire aggravant l'incompétence cardiaque préexistante et insuffisance rénale aiguë.

DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE DE L'ÉVOLUTION DU CHOC

Diagnostic

Le diagnostic des états de choc repose sur trois critères : l'hypotension artérielle, l'altération de la perfusion des organes et le développement d'un métabolisme anaérobie. L'**hypotension artérielle** est définie en général comme une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg (ou une pression artérielle moyenne inférieure à 70 mmHg) (Vincent, 1994).

Cette chute de pression artérielle s'accompagne d'une **altération de la perfusion des organes entraînant** :

- une altération de l'état mental (sommolence, obnubilation, confusion, etc.) ;
- une altération de la fonction rénale (oligurie) ;
- une altération de la circulation cutanée (marbrures) ;
- une altération des autres circulations (hépatique, etc.).

Le troisième critère est le développement d'un **métabolisme anaérobie** avec production accrue de lactate due à l'hypoxie cellulaire.

Le contexte étiologique (hémorragique, infectieux, allergique, etc.) permet d'orienter le traitement.

Surveillance

La surveillance est essentiellement clinique (pression artérielle, diurèse, signes cutanés, conscience, etc.) et biologiques (lactates, pyruvates, ionogramme, numération formule sanguine). Dans les états de choc, une surveillance hémodynamique invasive peut s'avérer indispensable. Trois paramètres permettent d'apprécier ces états :

- la pression veineuse centrale (PVC) permettant d'apprécier la compétence du cœur droit face au retour veineux ;
- la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), pression capillaire mesurée par cathéter de Swan-Ganz ;
- l'index cardiaque (débit cardiaque par rapport à la surface corporelle).

Ces deux derniers paramètres permettent d'apprécier de façon plus fiable la compétence du cœur gauche face au retour pulmonaire.

Les valeurs de ces paramètres, confrontées à l'identification éventuelle de la cause de l'état de choc permettent schématiquement d'identifier trois conditions :

1. $PVC < 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $PAPO < 5 \text{ mmHg}$: hypovolémie ;
2. $PVC > 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $PAPO > 12 \text{ mmHg}$: incompetence myocardique ;
3. valeurs proches de la normale : l'état d'hypovolémie ou d'incompétence myocardique ne peut être évalué que d'après la réponse à une épreuve de charge volémique (remplissage vasculaire).

MÉDICAMENTS UTILISABLES

Médicaments de remplissage vasculaire

► Solutions de « cristalloïdes »

Les solutions de cristalloïdes sont des solutions aqueuses d'électrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^- , etc.) additionnées ou non de glucose. Les deux principales sont :

- la solution de chlorure de sodium à 0,9 % isotonique (sérum physiologique) ;
- la solution de Ringer lactate (tableau 10.2).

Les cristalloïdes ont un pouvoir de remplissage faible du fait de leur diffusion extravasculaire entraînant l'eau perdue. Globalement, pour 1 L de cristalloïdes administré

Tableau 10.2. Composition de la solution de Ringer lactate.

Composition	mmol/L (variable selon les formules)
sodium	129-131
potassium	4
calcium	1,35-4
chlore	109-113
lactate	28
osmolarité	273-282 mOsm/L

(NaCl 0,9 % ou Ringer lactate), environ 250 mL s'ajoutent au volume circulant.

La solution de Ringer lactate renferme du lactate de sodium qui est transformé en bicarbonate de sodium par le foie.

► Substituts macromoléculaires du plasma

Ils comprennent : l'albumine (colloïde naturel), les dextrans, les gélamines et les dérivés de l'amidon.

Ils ont une pression osmotique rendue similaire à celle du plasma par ajout de glucose ou d'électrolytes. Ils retiennent l'eau par leur hydrophilie responsable d'une pression oncotique comparable à celle du plasma. Ils ont un pouvoir de remplissage supérieur à celui des cristalloïdes car ils persistent dans le secteur vasculaire. Globalement, 1 mL de colloïde administré entraîne au moins une augmentation de 1 mL de volume circulant.

• Albumine

L'albumine (tableau 10.3) est une protéine plasmatique, représentant 60 % des protéines circulantes. Elle est essentielle au maintien de la pression oncotique intravasculaire et de la volémie. Elle est commercialisée en solution pour administration IV à 4 et 20 %. L'albumine à 4 % est isotonique et entraîne une augmentation du volume circulant égale au volume d'albumine à 4 % perfusé. L'albumine à 20 % est hyperoncotique et entraîne un appel d'eau et donc une expansion plasmatique supérieure au volume perfusé.

Tableau 10.3. Présentations des différentes albumines commercialisées.

Nom commercial de l'albumine	Présentations
Albumine humaine Baxter	Sol pour perfusion IV à 200 g/L (20 %)
Vialebex	Sol pour perfusion IV à 4 g/100 mL (4 %)
Vialebex	Sol pour perfusion IV à 20 g/100 mL (20 %)
Vialebex Nouveau-nés et nourrissons	Sol pour perfusion IV à 2 g/10 mL (20 %)

• Gélamines

La gélamine est une protéine provenant de l'hydrolyse du collagène issu de la peau ou des os d'animaux. Les gélamines sont modifiées pour leur usage en thérapeutique afin de ne pas avoir de pouvoir antigénique (tableau 10.4). remplissage de type cristalloïdes ou colloïdes. Ces concen-

Les solutions de gélamine ont un pouvoir d'expansion volémique au moins égal au volume perfusé mais sont éliminées rapidement. La durée d'expansion volémique est d'environ 3 heures (Stéphan, 1997).

Tableau 10.4. Composition de la gélamine fluide modifiée (*Plasmion*).

Composition	<i>Plasmion</i> (sol pour perfusion : poche de 500 mL)
gélamine (g)	15
sodium (mmol/L)	150
magnésium (mmol/L)	1,5
potassium (mmol/L)	5
lactate (mmol/L)	30
chlorures (mmol/L)	100
osmolarité totale (mOsm/kg)	295

• Hydroxyéthylamidons

Ce sont des dérivés de l'amidon préparés à partir de l'amylopectine (tableau 10.5). Ce sont des molécules d'amidon contenant un pourcentage déterminé de molécules de glucose ayant subi une hydroxyéthylation pour la rendre plus résistante à l'action de l'amylase.

• Dextrans

Ce sont des polysaccharides provenant de la fermentation de saccharides par *Lactobacillus leuconostoc mesenteroides*. N'est plus commercialisé que le *Rescueflow* renfermant 6 g de dextran 70 et 7,5 g de NaCl pour 100 mL de solution. Le *Promit* est un dextran de PM 1 000 d utilisé dans la prévention immunologique de la survenue de réactions anaphylactiques induites par le dextran. Sa commercialisation a été arrêtée en France, et la spécialité *Promiten* est mise à disposition sous condition de demande d'autorisation d'importation (spécialité belge). Il s'agit d'un haptène dextran monovalent qui se lie aux anticorps sériques réactifs aux molécules de dextran. Cette liaison compétitive prévient la formation de complexes immuns et la survenue de réaction anaphylactique.

Ils sont de moins en moins utilisés au profit des hydroxyéthylamidons.

► Sang et dérivés

• Sang total

En France, il n'est plus possible d'utiliser le sang total pour l'usage thérapeutique : les dons de sang sont tous fractionnés en concentrés érythrocytaires, concentrés plaquettaires et plasma.

• Concentrés érythrocytaires

Le sang total peut être remplacé par des concentrés érythrocytaires (culot globulaire) en association avec des solutions de tréhalose ne renfermant pas de facteurs de coagulation.

Tableau 10.5. Composition des hydroxyéthylamidons.

Composition	Hyperhes (sol pour perfusion 60 g/L)	Voluven (sol pour perfusion 6 g/100 mL)
hydroxyéthylamidon (g/L)	60	60
poids moléculaire moyen (d)	200 000	200 000
sodium (mmol/L)	1 232	154
chlorure (mmol/L)	1 232	150
osmolarité (mOsm/L)	2 464	308

• Plasma

Le plasma (plasma frais congelé) présente l'intérêt d'avoir un effet oncotique intéressant et d'apporter des facteurs de coagulation. Son utilisation est devenue très limitée et réglementée en France.

NB. — L'albumine, fraction plasmatique, est traitée dans le paragraphe des substituts macromoléculaires (p. 190).

Médicaments vaso- et cardioactifs

► Adrénaline (épinéphrine)

Elle présente de puissants effets α - et β -agonistes se répartissant à plusieurs niveaux de l'organisme (Hoffman, 1996) :

Pression sanguine. — À doses supérieures à 0,5 $\mu\text{g/kg}$, l'adrénaline entraîne une augmentation de la pression sanguine proportionnelle à la dose administrée avec un effet plus important sur la pression systolique que sur la pression diastolique. Cette augmentation de pression est due à un effet stimulant direct sur le myocarde (inotrope positif), une augmentation du rythme cardiaque (chronotrope positif) et une vasoconstriction à différents niveaux. À faibles doses (0,1 $\mu\text{g/kg}$), l'adrénaline peut entraîner une baisse de la pression sanguine du fait de ses effets β 2-vasodilatateurs prédominants (vasodilatation).

Effets cardiaques. — L'adrénaline est un puissant stimulant cardiaque, principalement du fait de l'effet sur les récepteurs β 1, entraînant une augmentation du rythme cardiaque, du débit cardiaque, du travail et de la consommation en oxygène par le myocarde. Globalement, l'efficacité cardiaque (rapport entre le travail par le myocarde et consommation en oxygène) est diminuée.

► Noradrénaline (lévartérénol, norépinéphrine)

La noradrénaline présente des effets α - et β 2-stimulants. Comparativement à l'adrénaline, la stimulation des récepteurs β 1 est aussi puissante, mais la stimulation sur les récepteurs α et β 2 est beaucoup moins importante.

Elle augmente les pressions systolique et diastolique. Le débit cardiaque est habituellement inchangé ou éventuellement légèrement abaissé. Les résistances vasculaires périphériques sont augmentées à plusieurs niveaux. Le débit sanguin est augmenté au niveau du rein et du foie.

► Dopamine

À faibles doses (0-3 $\mu\text{g/kg/min}$), la dopamine exerce des effets stimulants limités aux récepteurs dopaminergiques D1, entraînant une vasodilatation au niveau rénal, mésentérique et coronaire. De ce fait, de faibles doses de dopamine entraînent une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, particulièrement intéressante dans les états associant bas débit cardiaque et insuffisance rénale, fréquemment rencontrés dans les chocs cardiogéniques et hypovolémiques.

À doses moyennes (3-10 $\mu\text{g/kg/min}$), la dopamine présente un effet inotrope positif prédominant du fait de l'activation des récepteurs β 1. Seule la pression systolique est nettement augmentée. La pression diastolique est inchangée ou légèrement augmentée. Les résistances périphériques totales sont inchangées.

À fortes doses (10 $\mu\text{g/kg/min}$), la dopamine active les récepteurs α 1-vasculaires et entraîne une vasoconstriction.

► Dobutamine

C'est un dérivé de la dopamine, présentant :

- un effet essentiellement β 1-stimulant avec une réduction modérée des résistances vasculaires périphériques ;
- un effet inotrope puissant avec peu d'effet tachycardisant, et sans effet sur l'excitabilité myocardique et la consommation en oxygène par le myocarde.

Contrairement à la dopamine, elle n'intervient pas sur les récepteurs dopaminergiques et n'a pas d'effet bénéfique sur la circulation rénale et splanchnique, pauvre en récepteurs β 1.

► Dopexamine (Dopacard)

La dopexamine agit sur les récepteurs dopaminergiques, sur les récepteurs β 2 cardiaques et vasculaires mais elle est dépourvue d'effet sur les récepteurs α .

► Inhibiteurs de la phosphodiesterase : milrinone (Corotrope), énoximone (Perfane)

Ils présentent des propriétés inotropes positives sans présenter des propriétés β -stimulantes. Ils inhibent l'activité de l'adénosine monophosphate phosphodiesterase cyclique du myocarde et augmentent les concentrations cellulaires en AMP cyclique. Ils sont également vasodilatateurs par un effet myorelaxant direct sur le muscle lisse vasculaire et entraînent de ce fait une réduction de la post-charge et de la précharge.

► Glucagon, calcium, digitaliques

Le glucagon est un polypeptide naturel sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans. En plus de ses propriétés hyperglycémiantes utilisées en thérapeutique, il diminue les résistances vasculaires périphériques, augmente l'index et le débit cardiaques et la pression artérielle. Son effet sur le rythme cardiaque est variable selon les sujets. Ces propriétés peuvent être mises à profit en dernier recours dans le traitement de certains chocs et dans l'intoxication par les bêtabloquants. En fait calcium, glucagon ou digitaliques n'ont pas d'indication à la phase aiguë d'un état de choc quel qu'il soit. Ils possèdent un effet inotrope positif modéré et retardé par rapport aux catécholamines. Le calcium intraveineux ne trouve sa place qu'en cas d'hypocalcémie majeure et/ou d'hypokaliémie avec altération de la fonction cardiaque.

► Vasodilatateurs

• Dérivés nitrés (trinitrine, isosorbide dinitrate)

Ils entraînent une réduction des pressions de remplissage ventriculaire et diminuent donc la précharge par augmentation de la capacitance veineuse périphérique. Ils ont de plus un effet vasodilatateur au niveau coronaire, améliorant la fonction ventriculaire systolique et diastolique, permettant une augmentation du flux coronaire. Cet effet est particulièrement bénéfique chez les patients présentant une cardiomyopathie ischémique (voir chapitre 6).

• Nitroprussiate de sodium

Le nitroprussiate de sodium provoque une forte réduction des précharge et postcharge ventriculaires. Il augmente la compliance veineuse et redistribue le sang depuis le compartiment central vers le compartiment veineux périphérique. Il dilate également les artérioles pulmonaires et diminue la postcharge ventriculaire.

► Protéine C activée (drotrecogine alfa : Xigris)

La drotrecogine alfa est un analogue recombinant de la protéine C activée naturelle plasmatique. Elle est un facteur régulateur essentiel de la coagulation et n'en diffère que par un seul oligosaccharide situé dans le segment glucidique de la molécule. Elle limite la formation de thrombine en inactivant les facteurs Va et VIIIa, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la coagulation. L'activation excessive de la coagulation dans le lit microcirculatoire joue un rôle important dans la physiopathologie du sepsis sévère. De plus la protéine C activée est un modulateur important de la réponse systémique à l'infection et elle possède des propriétés anti-thrombotique et profibrinolytique.

Elle est indiquée dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe, en complément d'une prise en charge conventionnelle optimale. L'utilisation du Xigris doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe (Vidal 2007).

Tableau 10.6. Médicaments vaso- et cardioactifs.

DCI	Nom commercial	Présentations
adrénaline (épinéphrine)	Anahelp Anapen	Sol injectable SC et IM à 1 mg/mL Seringues préremplies IM à 0,30 mg/0,3 mL et 0,15 mg/0,3 mL
noradrénaline	Noradrénaline Renaudin	Amp 8 mg/4 mL
dopamine	Dopamine 50 Pierre Fabre Dopamine 200 Pierre Fabre	Sol injectable IV à 50 mg/10 mL Sol injectable IV à 200 mg/10 mL
dobutamine		
milrinone	Corotrope	Sol injectable IV à 10 mg/10 mL
énoximone		
glucagon	Glucagen Glucagen Kit	Poudre pour injection SC, IM, ou IV à 1 mg/mL Poudre pour injection SC, IM, ou IV à 1 mg/mL + seringue préremplie de solvant
nitroprussiate de sodium	Nitriate	Poudre lyophilisée pour injection IV
drotrecogine alfa (activée)	Xigris	Poudre pour solution pour perfusion IV à 5 mg et à 20 mg

Assistance circulatoire par contre-pulsion intra-aortique

Cette technique consiste à introduire dans des conditions aseptiques un cathéter terminé par un ballonnet au niveau de l'aorte en passant par l'artère fémorale. L'ensemble cathéter et ballonnet est connecté au moniteur de l'élec-

trocardiogramme du patient. Le gonflement et dégonflement du ballonnet sont automatiquement activés par la conduction du patient enregistrée au niveau du moniteur. Le ballonnet se dégonfle juste avant la systole et se gonfle pendant la diastole.

Cette technique permet d'augmenter le débit cardiaque quand la thérapeutique est insuffisante (Synniewski, 1997).

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Le traitement d'urgence à mettre en place doit répondre à trois objectifs :

1. supprimer la cause de l'état de choc ;
2. corriger les troubles hémodynamiques afin de rétablir la perfusion tissulaire ;
3. corriger les troubles métaboliques associés.

Ces trois objectifs ont pour but d'assurer un apport suffisant en oxygène au niveau circulatoire par la correction du volume plasmatique intravasculaire, de la capacité de transport en oxygène et de la pression artérielle.

CORRECTION DE LA CAUSE : TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Cette première phase de traitement nécessite d'avoir identifié le ou les facteurs responsables de l'état de choc. Certains traitements étiologiques peuvent à eux seuls guérir le choc : arrêt des saignements dans le choc hémorragique, ponction péricardique dans le cas d'un choc cardiogénique par tamponnade, etc. Toutefois, le délai d'action ou le délai de mise en place fait que ce traitement est insuffisant et qu'un traitement hémodynamique est nécessaire.

CORRECTION DES TROUBLES HÉMODYNAMIQUES

Elle a pour but de corriger l'insuffisance circulatoire aiguë qui peut être de deux types :

- hypovolémie nécessitant un remplissage vasculaire ;
- incompétence myocardique nécessitant une thérapeutique vasoactive.

Il est important de noter que ces deux thérapeutiques peuvent être nécessaires dans le traitement des états de choc, en les associant ou en les enchaînant. En effet, le remplissage vasculaire mis en place pour le traitement de l'hypovolémie peut révéler une incompétence myocardique et des médicaments vasoactifs traitant une incompétence myocardique peuvent révéler une hypovolémie.

Traitement du choc hypovolémique

Quelle que soit la cause du choc hypovolémique, la première nécessité est la restauration de la volémie (figure 10.1).

► Remplissage vasculaire dans tous les chocs hypovolémiques

• Cristalloïdes

La solution de chlorure de sodium à 0,9 % et la solution de Ringer lactate présentent la même efficacité. Ils présentent les avantages et inconvénients suivants :

Avantages. — Compatibilité avec la plupart des médicaments, coût très réduit.

Inconvénients. — Nécessité parfois de grands volumes, fuite dans le secteur extravasculaire.

Les solutions hypertoniques de cristalloïdes (solution de chlorure de sodium à 3 % ou solution de chlorure de sodium à 7,5 % associée à du dextran 70 à 6 % [*Rescueflow*]) ou encore à de l'hydroxyéthylamidon 200 000 d [*HyperHes*] ont encore une place mal définie. Elles ont permis, au cours du choc hémorragique, d'augmenter la pression artérielle et le débit cardiaque (Grand, 1997). Leur intérêt réside dans leur fort pouvoir d'expansion volémique mais avec pour conséquence une augmentation de la natrémie et de l'osmolarité et un risque d'acidose hyperchlorémique.

Chez le brûlé, à la phase initiale, le remplissage précoce et massif doit être réalisé avec des cristalloïdes isotoniques, voire hypertoniques.

Le glucose n'a pas d'indication réelle dans le remplissage vasculaire des états de choc car il diffuse très rapidement en dehors de l'espace intravasculaire. Il peut garder une indication chez les brûlés (voir « Traitements spécifiques à certains chocs hypovolémiques », page 195).

• Substituts colloïdaux

Ils présentent un pouvoir de remplissage supérieur à celui apporté par les cristalloïdes. Ils présentent les avantages et inconvénients suivants.

Avantages. — Nécessité de plus petits volumes qu'avec les solutions de cristalloïdes, durée d'action supérieure.

Inconvénients. — Inefficacité des diurétiques en cas de surcharge volémique avec les colloïdaux, réactions anaphylactiques, effets délétères sur la coagulation (voir effets indésirables), coût.

Les colloïdaux artificiels doivent être évités chez les brûlés dans les 24 premières heures car ils risquent de se déposer dans l'espace interstitiel et compromettre les échanges gazeux au niveau pulmonaire (Sypniewski, 1997).

Concernant l'albumine en France, une conférence de consensus a restreint ses indications dans le remplissage vasculaire en décembre 1995 :

- 1^{re} intention : femme enceinte, enfant, allergie aux colloïdes artificiels ;
- 2^e intention : si échec par les autres colloïdes (à posologie maximale).

Selon les recommandations de l'Afssaps (juin 2003), les indications thérapeutiques de l'albumine (4 %) dans le remplissage vasculaire sont les suivantes :

- chez l'adulte et l'enfant, nécessitant l'utilisation d'une solution colloïdale et alors que les colloïdes artificiels sont contre-indiqués ou ont été utilisés à leur posologie maximale, notamment dans les situations suivantes :
 - chez les brûlés graves,
 - au cours des échanges plasmatiques,
 - chez la femme enceinte,
 - dans le syndrome de Lyell ;
 - chez la femme enceinte en situation de pré-éclampsie, en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie (albumine à 4 et 20 %).
- Pour l'albumine à 20 % :
- remplissage vasculaire en présence d'un syndrome

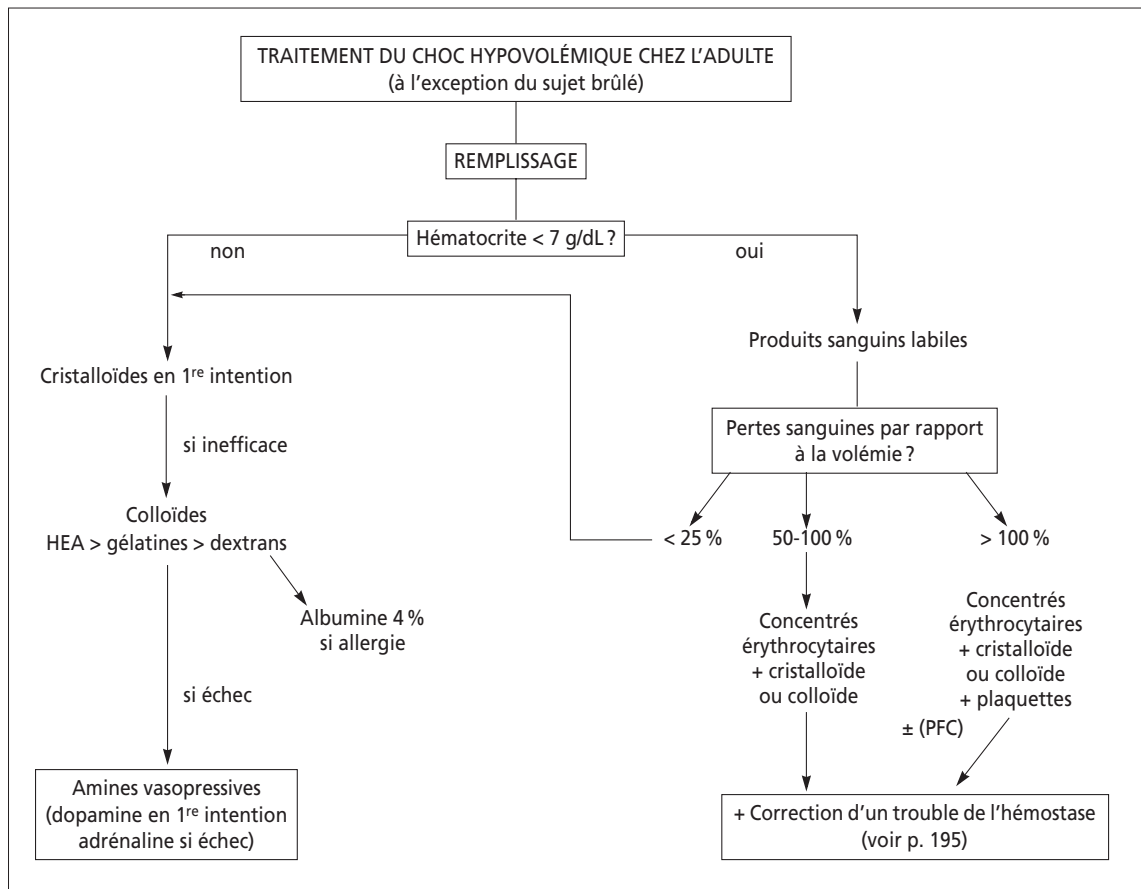


Figure 10.1. Traitement du choc hypovolémique chez l'adulte (à l'exception du sujet brûlé).

œdémateux majeur chez l'adulte et l'enfant, associé à une hypoalbuminémie profonde, notamment dans les situations suivantes :

- chez les patients de réanimation, en dehors de la phase initiale de remplissage,
- au cours de la réaction du greffon contre l'hôte ;
- troubles hémodynamiques du nouveau-né en cas d'hypovolémie non corrigée par le remplissage aux cristalloïdes ;
- cirrhose de l'adulte et de l'enfant dans les situations suivantes :
 - ascite tendue ou volumineuse, traitée par paracentèse de volume important,
 - infection spontanée du liquide d'ascite,
 - en périopératoire de transplantation hépatique ;
- prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né en cas d'hyperbilirubinémie menaçante ;
- hypoalbuminémie profonde et symptomatique chez le nouveau-né et le nourrisson ;
- maladies congénitales de la bilirubine : hyperbilirubinémies libres menaçantes, notamment maladie de Crigler-Najjar.

• Stratégie thérapeutique dans le remplissage vasculaire

La tendance est de préférer les cristalloïdes (chlorure de sodium isotonique ou solution de Ringer lactate) dans la phase initiale du fait de leur facilité d'administration et de leur faible coût. En cas d'inefficacité de ces derniers, les substituts colloïdaux doivent être envisagés.

Dans le choix des colloïdes, les gélatines et surtout les hydroxyéthylamidons sont préférés aux dextrans du fait de leur meilleure tolérance.

En raison des effets indésirables (allergies) et des contraintes d'utilisation (prévention par administration de *Promit* les dextrans ne sont pratiquement plus utilisés (pas de spécialités disponibles sur le marché).

Le volume maximal à perfuser est de l'ordre de 1 à 2 L par jour.

L'albumine ne doit être envisagée qu'en cas de contre-indications des autres colloïdes et plus rarement en cas d'échecs avec ces derniers.

Les transfusions de dérivés du sang ne sont en principe envisagées qu'en cas d'hématocrite inférieur à 7 g/dL (inférieur à 10 g/dL chez l'insuffisant coronarien).

► Amines vasopressives

Elles sont utilisées en cas d'échec du remplissage vasculaire dans le but d'éviter le désamorçage cardiaque (Martin, 1997). Dans ce cas, les amines α -stimulantes sont recommandées dans l'ordre de préférence suivant :

- dopamine à raison de 10 à 25 $\mu\text{g/kg/min}$;
- adrénaline à raison de 0,5 à 5 $\mu\text{g/kg/min}$, pouvant nécessiter des dizaines de milligrammes par jour à la pompe électrique.

Elles peuvent aussi trouver des indications dans le cas de choc hémorragique associé à un traumatisme crânien et/ou rachidien dans le but de maintenir une pression artérielle suffisante pour assurer une pression de perfusion suffisante aux niveaux cérébral et médullaire (Martin, 1997).

► Traitements spécifiques à certains chocs hypovolémiques

• Choc hémorragique

La transfusion de dérivés sanguins n'est envisagée qu'en cas de pertes sanguines importantes et pour des valeurs d'hématocrite inférieures à 7 g/dL.

La stratégie dépend de l'estimation des pertes sanguines (Thill, 1995) :

- en cas de pertes sanguines inférieures à 25 %, les cristalloïdes ou colloïdes suffisent ;
- en cas de pertes estimées entre 25 et 100 %, des concentrés érythrocytaires peuvent être associés à une solution de cristalloïdes ou colloïdes ;
- en cas de pertes supérieures à 100 % de la volémie (équivalence d'une masse sanguine), un apport supplémentaire de plaquettes et parfois de plasma frais congelé peut être nécessaire avec vérification de l'hémostase.

Dans le cas particulier d'un choc hémorragique avec troubles de l'hémostase, ces derniers doivent être corrigés par des traitements spécifiques (Thill, 1995) :

- déficit en plaquettes : supplémentation ;
- déficits en facteurs de coagulation vitamine K-dépendants : PPSB (*Kaskadil*) ;
- déficit en facteurs de coagulation (II, VII, VIII, IX, XI) : apport de la protéine déficitaire ;
- syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire disséminée : héparine à faible dose (1 mg/kg) associée à l'antithrombine III ;
- fibrinolyse aiguë : aprotinine ;
- trouble d'hémostase par thrombopathie : desmopressine (DDAVP, *Minirin*).

• Choc des brûlés

Le traitement doit consister à prévenir ou traiter une hypovolémie, maintenir la fonction ventilatoire et prévenir les infections.

Les solutions macromoléculaires (albumine surtout) et une solution de glucose sont associées.

La compensation hydroélectrolytique nécessaire peut être estimée d'après plusieurs formules.

Traitement du choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est d'apparition souvent très brutale (dès les premiers millilitres de perfusion d'une solution médicamenteuse par exemple) et impose des mesures thérapeutiques d'urgence et spécifiques. Quatre grades de gravité se distinguent :

- **grade I – signes cutanéomuqueux généralisés** : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique ;
- **grade II – atteinte multiviscérale modérée** avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire) ;
- **grade III – atteinte multiviscérale sévère** menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle ;
- **grade IV – arrêt circulatoire et/ou respiratoire.**

Le traitement doit associer (Carli, 1990) :

- l'adrénaline par voie intraveineuse par bolus à doses titrées. La dose initiale est fonction de la sévérité de l'hypotension (10 à 20 μg pour les réactions de grade II ; 100 à 200 μg pour les réactions de grade III), à répéter toutes les 1 à 2 min, jusqu'à restauration d'une pression artérielle suffisante. En cas d'efficacité insuffisante, les doses sont à augmenter de façon rapidement croissante. Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ peut éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline. L'adrénaline peut également être administrée par voie IM ou sous-cutanée. L'adrénaline est choisie du fait de ses propriétés β -stimulantes bronchodilatatrices et inhibitrices de la formation de médiateurs et α -stimulantes, limitant la vasodilatation responsable de la vasoplégie. Le traitement d'un choc peut entraîner l'injection de plusieurs dizaines de milligrammes en quelques heures sous surveillance de la pression artérielle. Les antihistaminiques H1 et les glucocorticoïdes ne sont pas des médicaments du choc anaphylactique constitué. Ils peuvent jouer un rôle préventif ;
- un remplissage vasculaire si la pression artérielle est basse du fait de l'extravasation plasmatique et de la vasoplégie. Une perfusion de large volume est nécessaire à un débit d'au moins 5 à 10 mL/kg dans les 10 premières minutes. Le remplissage vasculaire se fait par des cristalloïdes isotoniques. Les colloïdes sont substitués aux cristalloïdes lorsque le volume de ces derniers dépasse 30 mL/kg. En cas d'hypotension persistante, une thérapeutique vasopressive (adrénaline) est poursuivie en continu par pousse-seringue électrique ;
- chez les asthmatiques, en particulier, où un bronchospasme est souvent présent, un traitement par aérosol de β_2 -mimétique est recommandé (aux doses habituellement utilisées dans le traitement de l'asthme aigu grave). Après mise sous β -adrénergique, les corticoïdes par voie intraveineuse peuvent être aussi utilisés dans les formes graves afin de lutter contre l'œdème et le bronchospasme. Ils agissent tardivement (4 à 8 heures).

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, la dexaméthasone ou la méthylprednisolone peuvent être utilisés ;

- l'intérêt des antihistaminiques anti-H1 dans le traitement du choc anaphylactique est très controversé.

NB : Le massage cardiaque associé à la ventilation assistée s'impose en cas d'arrêt circulatoire.

Le patient doit toujours être hospitalisé à la suite d'un choc anaphylactique en raison du risque important de récurrence des manifestations circulatoires. (Une surveillance intensive doit être assurée durant au moins 24 heures, en raison du risque d'instabilité tensionnelle.)

Cas particulier du choc anaphylactique sous β -bloquants. — Dans ce cas, les patients peuvent ne pas répondre à l'adrénaline. La bradycardie et le bronchospasme peuvent alors être traités par l'atropine et l'hypotension doit être traitée par le glucagon, en bolus à la dose de 1 à 5 mg suivi d'une perfusion de 5 à 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ en fonction de la pression artérielle (Winbery, 1997).

Traitement du choc cardiogénique

L'objectif est triple (Saulnier, 1994) :

- restaurer une précharge correcte ;
- améliorer la pompe myocardique ;
- réduire la postcharge ventriculaire gauche.

► Traitements communs à tous les chocs cardiogéniques

• Correction de la précharge

Si elle existe, une hypovolémie doit être corrigée avec une extrême prudence et sous surveillance continue de la pression de remplissage cardiaque. La réduction de la compliance ventriculaire et de la contractilité du myocarde expose le patient à des risques importants d'œdème aigu du poumon.

Dans le cas contraire, la volémie peut être élevée. Dans ce cas, soit la volémie est corrigée par l'administration de diurétiques, soit le retour veineux est abaissé par administration de dérivés nitrés. Les deux traitements peuvent être associés (Saulnier, 1994).

• Traitement de la défaillance myocardique

La dobutamine est choisie en principe en première intention car son action est essentiellement β_1 -stimulante et les répercussions sont faibles sur les résistances périphériques et la fréquence cardiaque comparativement à la dopamine. La dopamine présente, en effet, l'inconvénient d'être vasopressive, tachycardisante, voire arythmogène (Saulnier, 1994). Elle ne doit donc être utilisée qu'en cas d'échec avec la dobutamine.

Du fait des effets α -stimulants importants, l'adrénaline ne doit être envisagée qu'en cas d'échec avec la dobutamine puis la dopamine dans les chocs très sévères avec hypotension résistante dans le but de restaurer une pression de perfusion coronaire.

La place des inhibiteurs de la phosphodiesterase est encore mal définie. Ces médicaments sont de bons inotro-

pes positifs mais leur indication est limitée par les effets vasodilatateurs importants, les effets chronotropes et une demi-vie longue compliquant leur utilisation.

Remarque : une nouvelle molécule, le lévosimendan ou *Simdax*, actuellement disponible sous ATU en France, semble avoir des effets prometteurs avec un effet inotrope positif sans augmentation de la consommation myocardique en O_2 . L'action du lévosimendan passe par une sensibilisation des protéines contractiles au calcium responsable d'un effet inotrope positif et une ouverture des canaux potassiques entraînant une vasodilatation périphérique avec baisse de la postcharge.

• Diminution de la postcharge ventriculaire gauche

Les vasodilatateurs artériels sont utilisés. Ils ont pour but de diminuer les résistances vasculaires périphériques et donc de faciliter le travail du cœur en facilitant l'éjection ventriculaire gauche.

Ils ne sont utilisables qu'en cas de pression artérielle contrôlée et sous surveillance continue, le risque majeur étant l'hypotension artérielle avec tachycardie réflexe.

► Stratégie thérapeutique spécifique dans certains chocs cardiogéniques (figure 10.2)

• Choc cardiogénique à la suite d'un infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est la première cause de choc cardiogénique et la principale cause de mortalité (Asseman, 1995). L'incidence du choc cardiogénique devient stable à travers le temps, elle est de l'ordre de 7,1 % parmi les patients ayant un infarctus de myocarde aigu (Goldberg, 1999).

La prise en charge du choc cardiogénique postinfarctus du myocarde s'articule en trois temps :

- stabiliser l'état hémodynamique par l'association d'amines vasoactives à la mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique (CPBIA = contre-pulsion par ballonnet intra-aortique) ;
- entreprendre une procédure de revascularisation myocardique : l'angioplastie coronaire. La chirurgie coronaire est envisagée soit en sauvetage en cas d'échec de l'angioplastie, soit en cas de lésions tritonculaires sévères ou d'atteinte du tronc commun ;
- surveiller étroitement les patients pour détecter ceux qui présentent un état de choc réfractaire malgré une angioplastie réussie. La thérapeutique mise en place dans la phase de stabilisation de l'état hémodynamique dépend de l'état hémodynamique du patient (Sypniewsky, 1997) et se base sur la classification de Forrester (Forrester, 1978) :
 - **classe I.** — Index cardiaque élevé et état hémodynamique normal. Les pressions de remplissage ventriculaire étant normales, aucun traitement n'est nécessaire,
 - **classe II.** — Index cardiaque élevé, congestion pulmonaire et présence de râles. Du fait de la congestion pulmonaire, une thérapeutique diurétique (furosémide)

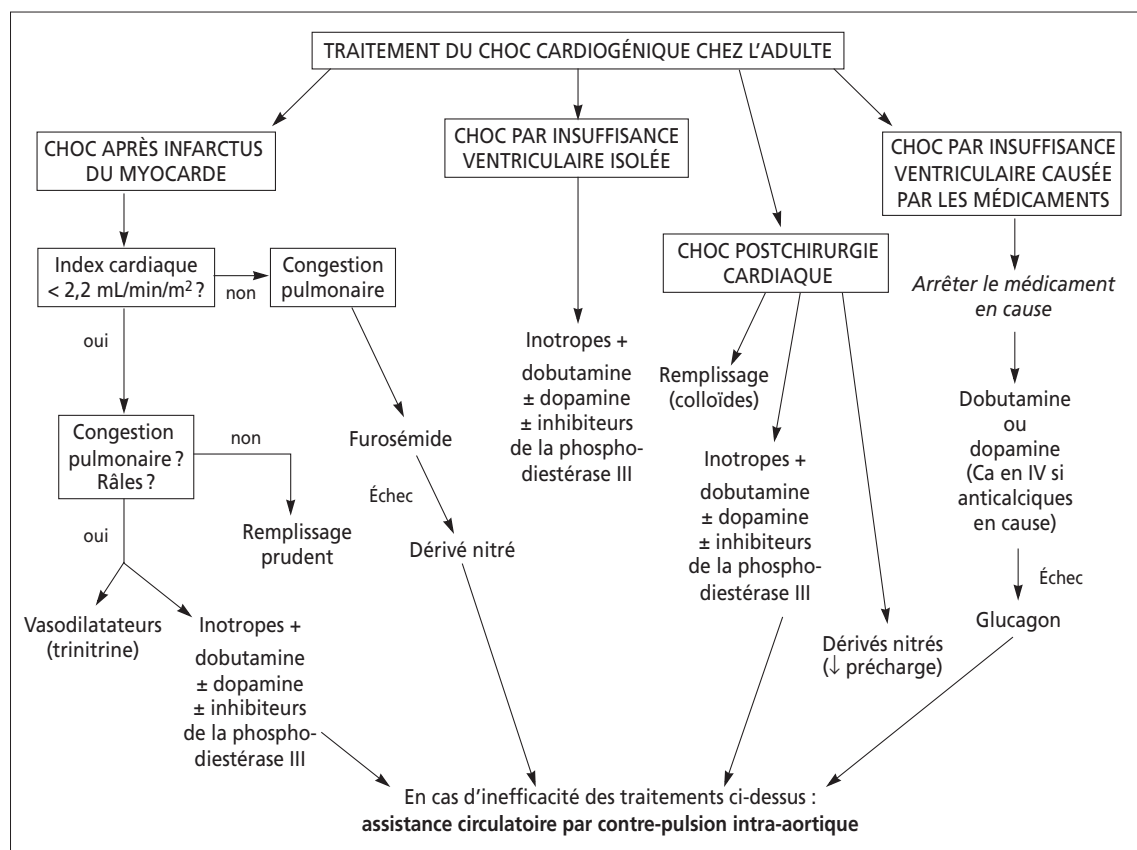


Figure 10.2. Traitement du choc cardiogénique chez l'adulte.

doit être mise en place afin de réduire la pression de remplissage ventriculaire. La plus petite dose de diurétique doit être administrée en contrôlant étroitement les paramètres hémodynamiques et la diurèse. Si les diurétiques sont insuffisants, les dérivés nitrés peuvent alors être utilisés pour réduire la précharge,

- **classe III.** — Index cardiaque faible ($< 2,2$ L/min/m²), hypoperfusion périphérique et pression de remplissage ventriculaire faible. Les patients présentent alors hypovolémie et bradycardie. Du chlorure de sodium isotonique 0,9%, à raison de 100 à 250 mL, est alors administré en 10 à 15 min dans le but d'atteindre une pression de remplissage ventriculaire d'au moins 18 mmHg, d'améliorer l'index cardiaque et restaurer la perfusion,
- **classe IV.** — Index cardiaque faible, congestion pulmonaire, présence de râles, hypoperfusion périphérique et pression de remplissage ventriculaire faible. La thérapeutique mise en place doit corriger l'index cardiaque et la pression de remplissage ventriculaire. En principe, les vasodilatateurs (nitroglycérine) sont prescrits en premier car ils peuvent atteindre ce but sans trop augmenter la consommation en oxygène. En cas d'hypotension sévère (< 90 mmHg), les médicaments vasoactifs inotropes positifs sont alors

nécessaires. Dans ce cas, la dobutamine est choisie en première intention. Des associations avec la dopamine ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase III sont envisageables.

En cas d'inefficacité de ces traitements, il est alors nécessaire d'avoir recours à l'assistance circulatoire par contre-pulsion intra-aortique ou CPBIA. Le concept de support métabolique myocardique en utilisant la solution glucose-insuline-potassium (GIK) s'est développé dans la prise en charge des patients à la phase aiguë de l'IDM. Le mécanisme de l'effet bénéfique de la solution GIK est probablement en relation avec l'énergie myocardique.

• Choc cardiogénique par insuffisance ventriculaire droite isolée

Dans ce cas, le patient présente une pression veineuse centrale élevée, un débit cardiaque bas, une précharge réduite, des pressions de remplissage ventriculaire basses et des pressions pulmonaires basses. L'objectif est donc de corriger la pression veineuse centrale par administration de médicaments inotropes positifs associés ou non aux inhibiteurs de la phosphodiesterase III.

L'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase III chez ces patients peut entraîner une vasodilatation et une

hypotension. Les inhibiteurs doivent alors être arrêtés le temps d'obtenir un retour à des valeurs d'au moins 90 à 100 mmHg. Si la pression ne se corrige pas, il faut alors faire appel à l'adrénaline.

En cas d'inefficacité de ces traitements, il est alors nécessaire d'avoir recours à l'assistance circulatoire par contre-pulsion intra-aortique.

• **Choc cardiogénique suite à une chirurgie cardiaque**

L'hypothermie et la réduction d'index cardiaque à la suite d'une intervention chirurgicale cardiaque entraînent le plus souvent une élévation des résistances vasculaires systémiques.

Le volume intravasculaire est réduit du fait des pertes sanguines.

La thérapeutique associe en principe :

- un remplissage vasculaire par les colloïdes afin de restaurer la volémie ;
- un vasodilatateur, de type nitroprussiate de sodium, pour réduire la postcharge ;
- un médicament inotrope positif de type dobutamine pour améliorer l'index cardiaque, éventuellement associé secondairement à un inhibiteur de la phosphodiesterase.

En cas d'inefficacité de ces traitements, il est alors nécessaire d'avoir recours à l'assistance circulatoire par contre-pulsion intra-aortique.

• **Choc cardiogénique par insuffisance ventriculaire induite par les médicaments**

Divers médicaments sont susceptibles d'entraîner une insuffisance cardiaque, soit par réduction de la contractilité myocardique [antiarythmiques (quinidine, procainamide), β -bloquants, inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem), antidépresseurs tricycliques] ou par rétention hydrosodée (diazoxide, lithium, méthylidopa, AINS).

La thérapeutique doit comprendre :

- l'arrêt du médicament en cause ;
- l'administration de dobutamine ou de dopamine.

Si cette thérapeutique est insuffisante, le glucagon doit être administré en bolus de 3 à 5 mg suivi d'une perfusion à raison de 4 mg/min pour maintenir la fonction ventriculaire.

Dans le cas particulier d'un choc induit par les inhibiteurs calciques (vérapamil ou diltiazem), du gluconate ou chlorure de calcium doit être administré à la dose d'1 g par voie IV.

Traitement du choc septique

Le traitement du choc septique comprend deux volets : une thérapeutique symptomatique du choc et une thérapeutique étiologique visant à traiter l'infection (figure 10.3).

► **Thérapeutique symptomatique**

Dans un premier temps, un remplissage vasculaire est entrepris dans le but d'obtenir une pression artérielle systolique minimale de 90 mmHg (Richard, 1993 ; Brun Buisson, 1995).

Le choix de la solution de remplissage est similaire à celui réalisé dans le cadre du choc hypovolémique (voir p. 195). Le choc septique a la particularité, sur les autres chocs, d'associer des fuites capillaires importantes et une atteinte de plusieurs organes. Il est parfois nécessaire d'associer un remplissage avec des cristalloïdes et des colloïdaux afin d'obtenir une expansion volémique suffisante (Johnson, 1997). En cas de pertes sanguines associées, il est logique d'y associer des culots globulaires afin d'obtenir un hémato-crite minimum de 30 %. Toutefois, l'hématocrite ne doit pas dépasser 35-40 % afin d'éviter une hyperviscosité sanguine.

En cas d'inefficacité du remplissage vasculaire, il est alors nécessaire d'avoir recours aux amines vasoactives et en particulier à la dopamine pour ses propriétés vasoconstrictrices de type α 1-mimétiques à des doses supérieures à 5 μ g/kg/min. En l'absence d'hypotension sévère, un médicament inotrope positif sans effets vasculaires périphériques est employé (Johnson, 1997). La dopamine est en général préférée à la dobutamine pour son efficacité supérieure. En cas d'hypotension marquée, les inotropes positifs sont insuffisants et il est alors nécessaire d'avoir recour aux α -adrénergiques, en particulier la noradrénaline.

En cas de CIVD sévère associée (fréquente) avec un taux d'antithrombine inférieur à 40 %, un traitement par antithrombine III est recommandé.

La protéine C activée (drotrecogine alpha ou *Xigris*) est indiquée dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. L'utilisation de ce médicament doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe.

En cas d'inefficacité de l'association remplissage/noradrénaline, une exploration doit être entreprise par cathétérisme droit et échocardiographie-Doppler permettant de discerner :

- la mise en évidence d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche : la dobutamine doit être coprescrire ;
- la confirmation et la persistance d'une hypovolémie : le remplissage vasculaire doit être poursuivi. Une autre cause d'hypovolémie doit alors être recherchée (hémorragies, etc.).

► **Traitement étiologique de l'infection**

Le traitement anti-infectieux comporte deux volets :

- le traitement antibiotique de couverture (antibiotiques bactéricides, pharmacocinétique favorable à la distribution vers le foyer infectieux, prise en compte des capacités de défense du patient). Une association d'antibiotique est souvent nécessaire mais pas systématique. Elle se justifie en cas de traitement d'urgence et empirique, d'infections dans lesquelles l'efficacité de l'association est reconnue (endocardites à streptocoque, etc.) ou sur des germes hospitaliers particulièrement résistants (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*), de facteurs de défense déficients (neutropénie, splénectomie, etc.), de foyer infectieux de localisation complexe et d'inoculum important pouvant entraîner une réduction d'activité des antibiotiques ;
- le traitement radical du foyer infectieux par drainage.

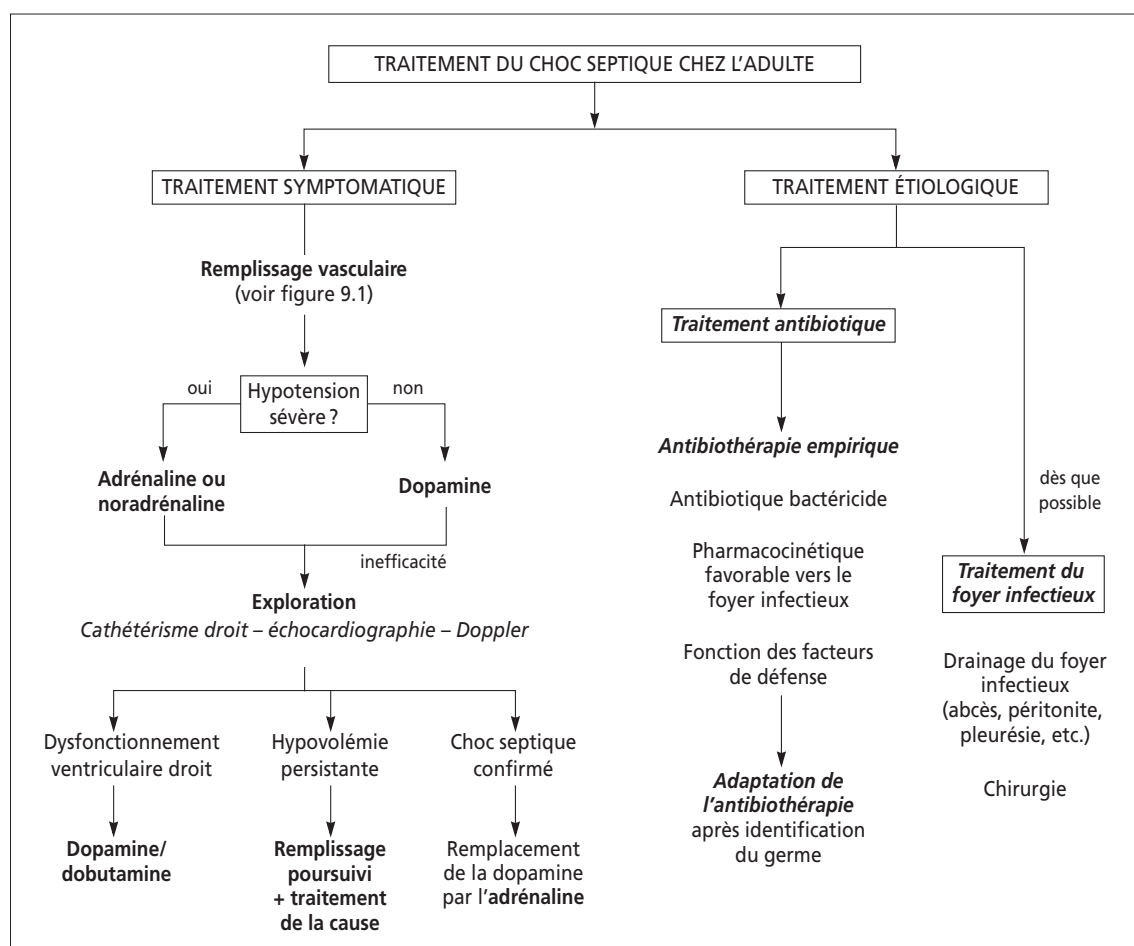


Figure 10.3. Traitement du choc septique chez l'adulte.

Le premier traitement a comme objectif de se donner le temps d'identifier le foyer infectieux et d'assurer le deuxième.

► Corticothérapie au cours du choc septique (Conférence de consensus de la SRLF, 2005)

La corticothérapie n'est justifiée qu'en cas de choc septique grave nécessitant des doses élevées et/ou croissantes d'agents vasoactifs en raison de la persistance d'une hypotension malgré un remplissage vasculaire jugé satisfaisant. La réponse clinique à la corticothérapie est appréciée sur l'évolution hémodynamique : augmentation de la pression artérielle, stabilisation des besoins en agents vasoactifs ou début de leur sevrage. Cette réponse peut s'observer dans les heures qui suivent le début de la corticothérapie ou plus tardivement. Toutefois, au-delà de 72 heures, l'absence de réponse hémodynamique justifie l'arrêt du traitement.

Seule la prescription de faibles doses d'hydrocortisone est bénéfique avec diminution de la mortalité, amélioration de la défaillance hémodynamique se traduisant par une diminution de la fréquence cardiaque, augmentation des

résistances artérielles systémiques et de la pression artérielle moyenne. Cette amélioration permet un sevrage plus rapide des amines vasoactives.

Contrairement aux fortes doses, les faibles doses de glucocorticoïdes n'entraînent pas de risques infectieux supplémentaires.

Les glucocorticoïdes entraînant une intolérance glucidique, particulièrement chez l'enfant, la surveillance de la glycémie est nécessaire. Le risque d'hémorragie digestive ne semble pas accru bien que les données prospectives soient insuffisantes.

CORRECTION DES TROUBLES ASSOCIÉS

► Oxygénothérapie

Dès que possible, une oxygénothérapie doit être mise en place. En cas d'hypoxémie franche, d'acidose métabolique et de cyanose, une intubation trachéale doit être envisagée pour entreprendre une ventilation mécanique

(Sypniewski, 1997). L'oxygénation doit être systématique dans le cadre d'un choc hémorragique car le transport d'oxygène est réduit par la chute du taux d'hémoglobine.

► Correction de l'acidose métabolique

La présence d'une acidose métabolique est très fréquente et contribue à diminuer la compétence myocardique et l'efficacité du remplissage vasculaire ou des médicaments vasoactifs. Le meilleur traitement consiste à rétablir une perfusion tissulaire correcte. Quand l'acidose métabolique persiste, la correction par administration de bicarbonate de sodium doit être réfléchie car elle expose au risque d'une surcharge hydrosodée. De plus, la compensation respiratoire risque d'entraîner une alcalose. La thérapeutique par le bicarbonate de sodium s'impose toutefois pour des valeurs de pH inférieures à 7,2.

► Correction des troubles ioniques

Elle sera adaptée aux résultats des examens biologiques. Il faut se méfier des hypokaliémies démasquées par la correction de l'acidose, des hyperkaliémies dues à l'insuffisance rénale, des hypocalcémies dues aux transfusions massives apportant du citrate.

► Correction d'une oligurie

Une insuffisance rénale secondaire est souvent la conséquence d'une néphropathie tubulo-interstitielle liée au choc. En cas d'oligurie, un traitement par diurétique peut être envisagé uniquement si l'origine fonctionnelle par hypovolémie a été totalement éliminée. Le furosémide reste le diurétique de choix car il préserve le flux cortical rénal (Carli, 1990). La posologie sera fixée afin d'obtenir une diurèse minimale de 80 mL/heure et variera, selon les patients et la gravité du choc, de 40 à 500 mg par voie intraveineuse.

En cas d'insuffisance rénale majeure, le recours à une épuration extrarénale peut s'avérer nécessaire.

► Prévention des hémorragies digestives

La prévention des hémorragies digestives se fera par administration d'atropine ou d'antihistaminiques H2 et, dès que possible, par un apport de calories suffisant, soit par nutrition parentérale, soit, dès que possible, par alimentation entérale continue (Carli, 1990).

TRAITEMENT DU CHOC CHEZ L'ENFANT

Le traitement des chocs chez l'enfant est semblable à celui pratiqué chez l'adulte avec certaines spécifications et contre-indications indiquées ci-après (Devictor, 1993).

Choc hypovolémique vrai chez l'enfant

► Solution de remplissage

- **Dextrans** : souvent mal tolérés par hypersensibilité.
- **Gélatines** : indiquées chez l'enfant à la posologie de 20 mL/kg en 20 min sauf en cas de brûlures où la solution de Ringer lactate est préférée.
- **Hydroxyéthylamidons** : indiqués chez les enfants d'âge supérieur à 1 an à la posologie de 10 mL/kg.

- **Solution de Ringer lactate** : recommandée chez les enfants brûlés à raison de 2 mL/kg/% de surface corporelle brûlée pendant les 8 premières heures.
- **Sang** : l'administration de sang peut être envisagée en deuxième intention en cas d'hémorragie importante et d'hématocrite bas.
- **Albumine à 4%** : peut être utilisée chez les enfants d'âge inférieur à 1 an ou en deuxième intention chez les brûlés en cas d'échec de la solution de Ringer lactate.

Choc septique chez l'enfant

Doivent être entrepris :

- une antibiothérapie, le plus souvent initialement à base d'une association de type céphalosporine/aminoside ;
- un remplissage vasculaire :
 - **dextrans** : souvent mal tolérés par hypersensibilité,
 - **gélatines** : indiqués chez l'enfant à la posologie de 20 mL/kg en 20 min,
 - **hydroxyéthylamidons** : indiqués chez les enfants d'âge supérieur à 1 an à la posologie de 10 mL/kg,
 - **albumine à 4%** : peut être utilisée chez les enfants d'âge inférieur à 1 an ;
- une oxygénothérapie ;
- un antipyrétique : propacétamol (15 à 20 mg/kg/8 h), l'aspirine étant contre-indiquée ;
- diazépam en IV ou en intrarectal en cas de convulsions (0,5 mg/kg) ;
- un sédatif : midazolam à raison de 0,2 mg/kg en IV lente.

Choc anaphylactique chez l'enfant

L'adrénaline est comme chez l'adulte le traitement de référence. En cas d'œdème de Quincke, une intubation doit être pratiquée associée ou non à une corticothérapie par voie injectable. En cas d'utilisation des corticoïdes, la dexaméthasone est contre-indiquée chez l'enfant.

TRAITEMENT DU CHOC CHEZ LA FEMME ENCEINTE

► Solutions de remplissage

Actuellement, seuls l'albumine et les cristalloïdes sont utilisables chez la femme enceinte du fait du risque de réactions anaphylactoïdes que peuvent entraîner les autres solutions macromoléculaires. Les réactions anaphylactoïdes revêtent un caractère particulièrement grave chez la femme enceinte (Stéphan, 1997).

► Sepsis sévère (Conférence de consensus de la SFAR et la SRLF octobre 2005)

La rapidité d'instauration du traitement conditionne le pronostic des états septiques graves et doit reposer sur une chaîne de prise en charge et sur des protocoles thérapeutiques formalisés (figure 10.4). En cas détresse vitale (hypotension artérielle menaçante, insuffisance respiratoire aiguë, coma, etc.), le patient est directement admis en réanimation.

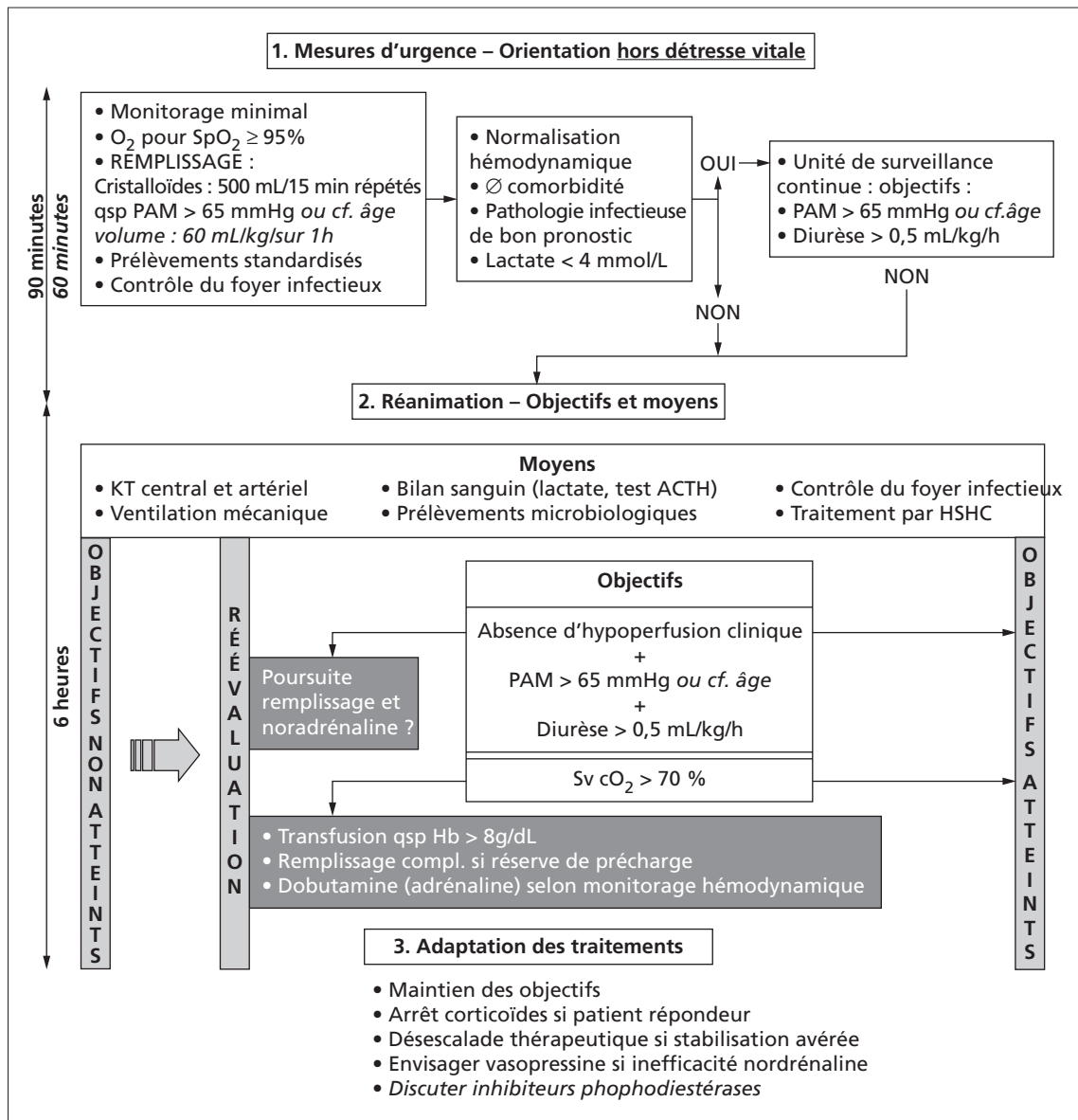


Figure 10.4. Prise en charge d'un patient en sepsis grave en dehors d'une détresse vitale.
Les spécificités pédiatriques en termes d'objectif (pression artérielle, remplissage) ou de thérapeutique sont en italique
(Conférence de consensus de la SFAR et la SRLF octobre 2005).

Les cristalloïdes et les autres colloïdes, quand ils sont titrés pour un même objectif hémodynamique, ont une efficacité équivalente. Compte tenu d'un coût bien moindre et de leur innocuité, on peut recommander les cristalloïdes isotoniques, surtout à la phase initiale du choc (grade B).

Les médicaments vasoconstricteurs doivent être utilisés si le remplissage vasculaire ne permet pas d'obtenir une PAM > 65 mmHg (grade B). L'utilisation précoce de ces agents est recommandée car elle permet de limiter la survenue des défaillances viscérales (grade E).

La noradrénaline étant la plus puissante des amines vasoconstrictrices, elle doit être utilisée en première intention (grade E). La vasopressine (0,01 à 0,04 U/min) ou la terlipressine (bolus de 1 à 2 mg) peut être utilisée dans les chocs réfractaires (grade E).

L'adjonction systématique des inotropes n'est pas recommandée (grade E).

Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement inotrope sur l'amélioration de la SvCO₂, la baisse de la lactatémie et la surveillance des paramètres évaluant la fonction myocardique (grade E).

L'association de la dobutamine à la noradrénaline permet d'adapter de façon séparée les composantes alpha-1 et bêta-2 adrénergiques, elle est recommandée en première intention (grade E). L'adrénaline apparaît aussi efficace mais ses effets métaboliques peuvent restreindre son utilisation.

Le groupe transversal sepsis constitué par le SFMU (Société française de médecine d'urgence avec la participation de SRLF, SFAR, SAMU de France et autres) a recommandé en 2006 un traitement pour les états septiques graves :

- pour les 90 premières minutes et au cours des 6 heures suivantes : mesures d'urgence et orientation des patients (d'après la Conférence de consensus 2005 SFAR-SRLF). Les thérapeutiques sont initiées ou poursuivies afin d'atteindre des objectifs mesurables, fiables, et hiérarchisés. Si un objectif n'est pas atteint, la thérapeutique est guidée par des moyens diagnostiques complémentaires. Les traitements sont les suivants :
 - le remplissage vasculaire débuté dès l'admission du malade au service des urgences doit être poursuivi durant les 6 premières heures. La rapidité de correction du déficit volémique est un élément crucial de prévention des défaillances d'organes ultérieures,
 - la perfusion continue d'amines vasoconstrictrices est indiquée devant la non-obtention des objectifs de PAM et/ou de diurèse fixés. Un niveau de PAS < 70 mmHg et/ou de PAD < 40 mmHg chez l'adulte incite à l'introduction d'emblée des amines vasoconstrictrices associée au remplissage du fait du risque de désamorçage de la pompe cardiaque,
 - l'introduction d'un traitement inotrope positif n'est pas systématique et doit être discutée si les objectifs ne sont pas atteints, selon les résultats des investigations complémentaires. La perfusion d'agent inotrope positif (dobutamine) est débutée sur des données authentifiant une défaillance myocardique (dysfonction ayant un retentissement sur des paramètres d'alerte tels que PAM, diurèse, SvcO₂, lactatémie),
 - le traitement substitutif par hémisuccinate d'hydrocortisone (50 mg × 4 par 24 h) est initié, après réalisation d'un test dynamique à l'ACTH, et sans en attendre les résultats,
 - le recours à la ventilation mécanique est préconisé et généralement réalisé en cas de défaillance respiratoire et/ou neurologique ; elle peut cependant accentuer les répercussions de l'hypovolémie ;
- de 6 heures à 24 h : adaptation des traitements initiaux et discussion des thérapeutiques adjuvantes. Les objectifs thérapeutiques précédents demeurent valides.
 - traitement vasoconstricteur : la décroissance des doses de vasoconstricteurs doit être envisagée lorsque la stabilité des objectifs thérapeutiques est persistante et ce sous couvert d'une réévaluation régulière de la réserve de précharge. La persistance d'un état de choc réfractaire aux traitements peut amener, à titre de sauvetage, à proposer un traitement de recours par vasopressine ou terlipressine,
 - l'hémisuccinate d'hydrocortisone est arrêté si le patient est répondeur au test dynamique à l'ACTH, il doit être poursuivi au moins 5 jours dans le cas contraire,

- l'adaptation de l'antibiothérapie et l'éradication des foyers infectieux sont fondamentales pour l'amélioration des défaillances, dont la défaillance hémodynamique,
- l'administration de protéine C activée (drotrécogine alfa *Xigris*) est envisagée en l'absence de contre-indication (les contre-indications du *Xigris* figurent dans la partie prévention de l'iatropathologie) et en fonction du protocole du service,
- une prophylaxie de la thrombose veineuse en l'absence de contre-indication et d'une prophylaxie antiulcéreuse sont prescrites selon le protocole du service,
- la glycémie doit être maintenue inférieure à 8,3 mmol/L, en assurant un apport calorique adapté,
- une stratégie de ventilation protectrice (pression de plateau ≤ 30 cmH₂O) est utilisée chez les patients recevant une ventilation mécanique.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie, plan de prises

► Remplissage vasculaire

• Cristalloïdes

Il n'existe pas de posologies fixes pour le remplissage vasculaire. La posologie ainsi que la vitesse de perfusion doivent être adaptées au contexte clinique. Des volumes de 2 L peuvent être nécessaires dans la première heure. Habituellement, des vitesses de perfusion de 500 à 2 000 mL/heure sont utilisées. Toutefois, en cas d'absence totale de correction des pressions artérielle, veineuse centrale et PAPO, des pertes liquidiennes doivent être soupçonnées et recherchées. En cas de perte sanguine, la règle de 3/1 est souvent appliquée, consistant à administrer 300 mL de cristalloïdes pour 100 mL de sang perdu. De même, l'existence d'un choc septique doit également être envisagée du fait de la vasodilatation périphérique importante qui survient (Sypniewski, 1997).

• Substituts colloïdaux

Les premiers millilitres doivent toujours être injectés très lentement sous surveillance en contrôlant l'absence de choc anaphylactique (en particulier pour les dextrans).

Dextrans. — Des volumes de l'ordre de 10 à 20 mL/kg, soit environ 0,5 à 1 L sont administrés en perfusion intraveineuse rapide. La vitesse de perfusion varie selon la gravité du choc et consiste à injecter 500 mL en 15 min à 2 heures. Les bas débits permettent un effet de remplissage simple. Les débits plus rapides (< 1 heure pour 500 mL) permettent un effet *Plasma Expander* par appel d'eau.

Gélatines. — Entre 0,5 et 1 L est injecté, en général en 1 à 2 heures. Des débits plus rapides sont possibles en cas d'hypovolémie profonde.

Hydroxyéthylamidons. — La quantité injectée dépend de la gravité du choc et ne doit pas dépasser 20 mL/kg/jour, soit environ 1,5 L pour un adulte.

Albumine. — Des volumes de 1 à 3 litres (voire plus) d'albumine 4 % ou de 200 à 600 mL d'albumine 20 % (en cas d'œdème) sont administrés par voie IV lente sans dépasser un débit de 1 à 2 mL/min pour l'albumine à 20 %.

► Médicaments vasoactifs et inotropes

• Dobutamine

Une perfusion continue est débutée de 2,5 à 5 µg/kg/min en augmentant, si nécessaire, jusqu'à un maximum de 10 à 20 µg/kg/min par incréments de 1 à 2 µg/kg/min à intervalles de 10 à 15 min (Sypniewski, 1997).

Une tachyphylaxie des effets inotropes est parfois observée au-delà de 72 heures d'utilisation.

• Dopamine

La dopamine présente des effets dose-dépendants :

- à doses faibles (< 5 µg/kg/min), seuls les effets dopaminergiques interviennent avec une vasodilatation aux niveaux rénal, splanchnique et coronaire ;
- à doses moyennes (5 à 15 µg/kg/min), l'activation des récepteurs β1 entraîne un effet inotrope positif ;
- à fortes doses (> 15 µg/kg/min), la dopamine entraîne une vasoconstriction par stimulation des récepteurs α1.

La dopamine à faibles doses et la dobutamine sont parfois associées pour cumuler les effets inotropes positifs de la dobutamine aux effets bénéfiques dopaminergiques notamment au niveau rénal de la dopamine à faibles doses.

• Inhibiteurs de la phosphodiesterase

Milrinone. — Une dose de charge de 50 µg/kg, administrée en 10 à 15 min, est suivie d'une perfusion continue de 0,25 à 1 µg/kg/min. Les augmentations de posologie se font par incréments de 0,125 µg/kg/min. La posologie sera ajustée de façon à obtenir un effet hémodynamique maximum sans toutefois dépasser une dose totale de 1,13 mg/kg/jour.

Énoximone. — Un bolus de 0,5 mg/kg est suivi de doses répétées de 0,5 mg/kg toutes les 30 min jusqu'à ce qu'une réponse hémodynamique satisfaisante soit obtenue ou jusqu'à ce qu'une dose cumulative totale de 3,0 mg/kg soit atteinte.

• Trinitrine

Une posologie de 0,2 µg/kg/min est administrée en perfusion par voie centrale ou périphérique et peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 µg/kg/min.

• Nitroprussiate de sodium

Une perfusion est débutée à la dose de 0,5 µg/kg/min et peut être augmentée par incréments de 0,5 µg/kg/min à

intervalles de 5 à 10 min jusqu'à obtenir l'effet hémodynamique souhaité et sans dépasser un maximum de 8 à 10 µg/kg/min. Si dans un délai de 10 min, aucun résultat n'est obtenu sur la pression artérielle avec un débit de 10 µg/kg/min, l'administration de nitroprussiate de sodium doit être interrompue.

• Glucagon

Les doses recommandées dans la littérature varient de 2,5 à 7,5 mg/heure en perfusion intraveineuse. Toutefois, des œdèmes aigus du poumon ont été décrits chez le chien après administration de doses seulement 4 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme dans le traitement du choc. Le glucagon ne doit donc être utilisé qu'en dernier recours et sous étroite surveillance des paramètres hémodynamiques (Martindale, 1993).

• Protéine C activée (drotrécogine alfa *Xigris*)

La posologie recommandée de *Xigris* est de 24 µg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures. Le traitement devrait être initié dans les 48 heures et de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis. En cas d'interruption de la perfusion, la perfusion de *Xigris* devra être redémarrée à un débit de perfusion de 24 µg/kg/h et poursuivie pour compléter la durée d'administration totale recommandée de 96 heures. Il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des bolus supplémentaires de *Xigris* pour compenser l'interruption de la perfusion.

• Attention ! Sevrage des médicaments vasoactifs et inotropes

Après mise en place d'une thérapeutique par les médicaments vasoactifs et inotropes et après stabilisation du patient, la thérapeutique doit être interrompue très progressivement. Le choix du médicament qui doit être arrêté le premier et le rythme de réduction de la posologie dépendent du patient et du nombre de médicaments associés. En principe, un seul médicament doit être arrêté à la fois dans l'ordre suivant : vasoconstricteurs, médicaments inotrope positifs, vasodilatateurs. Les réductions de posologies sont rapprochées (toutes les 15 à 60 min) sous contrôle étroit des paramètres hémodynamiques (pression artérielle systolique, index cardiaque). Une chute brutale d'un de ces paramètres doit conduire à represcrire la thérapeutique en cours de sevrage (Sypniewski, 1997).

Adaptation posologique

En dehors de l'antibiothérapie mise en place dans le cadre du traitement du choc septique, la protéine C activée (drotrécogine alfa) et la corticothérapie, aucun des médicaments utilisés dans le traitement du choc ne justifie un suivi thérapeutique par détermination des concentrations plasmatiques.

En tant que mesures habituelles de surveillance, les bilans d'hémostase (par exemple le temps de céphaline activée TCA, le temps de prothrombine TP et la numération plaquettaire) doivent être obtenus au cours de la perfusion de *Xigris*

La glycémie, la natrémie et la kaliémie doivent être surveillées lors d'administration des glucocorticoïdes (selon la conférence de consensus de la SRLF, 2000).

L'adaptation posologique se fait selon l'état hémodynamique du patient et selon les pathologies éventuellement associées.

► Milrinone

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la posologie doit être diminuée du fait de l'augmentation de la demi-vie.

► Nitroprussiate de sodium

Chez le sujet âgé, du fait de réactions souvent plus violentes, il est recommandé de débiter le traitement avec des doses plus faibles.

► Protéine C activée (drotrécogine alfa activée)

Chez les patients adultes présentant un sepsis sévère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction hépatique ou de la fonction rénale. La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) n'a pas été étudiée chez des patients présentant un sepsis sévère et ayant une maladie rénale terminale préexistante ou une hépatopathie chronique.

Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, l'expérience du *Xigris* est limitée; son efficacité et sa tolérance n'ont pas été étudiées dans cette tranche d'âge; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

► Corticothérapie au cours du choc septique

Quand la corticothérapie est indiquée, de faibles doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone sont prescrites (200 à 300 mg/j) en perfusion continue ou réparties en 3 à 4 injections IV. Chez l'enfant, 100 mg/m²/j sont répartis en 4 injections toutes les 6 heures.

La durée de traitement est de 5 jours minimum. La disparition des signes du choc autorise une réduction progressive de la corticothérapie et son arrêt.

► Antibiothérapie dans le traitement du choc septique

Plusieurs facteurs peuvent modifier la pharmacocinétique des antibiotiques prescrits dans le traitement des chocs septiques. Du fait des troubles de perméabilité capillaire et des volumes importants administrés dans le cadre du remplissage vasculaire, les volumes de distribution des antibiotiques sont souvent augmentés. De ce fait, il est recommandé d'administrer des fortes doses d'antibiotiques en début de traitement et en l'absence d'atteinte des organes d'épuration des antibiotiques utilisés. Toutefois, l'installation fréquente d'une insuffisance rénale fait que certains antibiotiques peuvent s'accumuler par la suite. C'est pourquoi, pour les antibiotiques présentant une toxicité particulière, il est particulièrement important d'assurer un suivi thérapeutique clinique et, lorsque cela est possible, par dosage dans le sang.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

► Solutions de remplissage

• Cristalloïdes

Les solutions isotoniques et hypotoniques peuvent être administrées par voie périphérique. En revanche, les solutions hypertoniques nécessitent une administration par voie centrale.

• Colloïdes

Du fait de la viscosité des solutions de colloïdes, ils doivent être systématiquement administrés à partir d'une ligne centrale sous surveillance accrue pour les premiers millilitres. Si l'albumine est conservée à + 4 °C, le médicament doit être ramené à température ambiante avant son injection. L'injection IV d'albumine doit être lente. Un débit de 1 à 2 mL/min ne doit pas être dépassé en particulier pour la forme albumine 20 %.

► Médicaments vasoactifs et inotropes

Tous les médicaments vasoactifs et inotropes doivent être administrés à débit constant avec un dispositif (pompe à perfusion, pousse-seringue électrique) d'une grande précision et ayant des sécurités et alarmes permettant de détecter toute discontinuité du débit (Cazalà, 1995).

► Compatibilités entre médicaments des chocs et solutions de remplissage

Le tableau 10.7 présente les compatibilités et incompatibilités connues ayant fait l'objet de tests (Trissel, 1994). Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. Ce tableau ne tient pas compte des durées de conservation en solution. Figurent en caractères gras, les solutions recommandées pour les mises en solution ou les dilutions.

La solution de Ringer lactate ne doit pas être mélangée avec du sang car elle contient du calcium et risque d'entraîner une coagulation.

D'une façon générale, les solutions macromoléculaires ne doivent pas être additionnées de médicaments.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Remarque. — Toutes les contre-indications sont à mettre en balance avec l'état de gravité du patient et la nécessité de traiter.

• Cristalloïdes

Solution de chlorure de sodium

Rétention hydrosodée, insuffisance cardiaque et syndrome œdémato-ascitique chez les cirrhotiques, du fait de la concentration importante en sodium.

Tableau 10.7. Compatibilités entre médicaments des chocs et solutions de remplissage.

Médicaments	Compatibles avec	Incompatibles avec
dobutamine	– solution de glucose (2,5, 5 et 10 %) – solution de chlorure de sodium (0,45 et 0,9 %) – solution de Ringer lactate – solution de lactate de sodium 1/6 M – solution de mannitol 20 %	– solution de bicarbonate de sodium à 5 % – solutions alcalines – solutions renfermant des bisulfites et de l'éthanol
dopamine	– solution de glucose (2,5, 5 et 10 %) – solution de chlorure de sodium (0,45 et 0,9 %) – solution de Ringer lactate – solution de lactate de sodium 1/6 M – solution de mannitol 20 %	– solution de bicarbonate de sodium 5 % – solutions alcalines
énoximone	solution de chlorure de sodium à 0,9 %	– solution de glucose 5 % (cristallisation) – solution diluée dans un flacon ou une seringue en verre (risque de formation de cristaux) – solution diluée au réfrigérateur (risque de cristallisation)
épinéphrine (adrénaline)	– solution de chlorure de sodium à 0,9 % – dextran 40 000 – solution de glucose (2,5, 5 et 10 %) – solution de fructose à 10 % – solution de Ringer lactate – solution de lactate de sodium 1/6 M	– solution de bicarbonate – solutions alcalinisantes
milrinone lactate	– solution de glucose à 5 % – solution de chlorure de sodium (0,45 et 0,9 %)	
nitroprussiate de sodium	– solution de glucose à 5 % à l'abri de la lumière – solution de chlorure de sodium à 0,9 % à l'abri de la lumière – solution de Ringer lactate à l'abri de la lumière	exposition à la lumière
norépinéphrine (noradrénaline)	– solution de glucose à 5 % – solution de Ringer lactate – solution de chlorure de sodium à 0,9 %	solution de bicarbonate de sodium à 1,4 %
trinitrine	– solution de chlorure de sodium à 0,9 % en flacons de verre – solution de glucose à 5 % en flacons de verre – solution de Ringer lactate en flacons de verre	– solution de glucose à 5 % en flacons de PVC – solution de chlorure de sodium en flacons de PVC – ligne de perfusion en PVC

Solution de Ringer lactate

- états d'hyperhydratation à prédominance extracellulaire et insuffisance cardiaque, du fait de la surcharge volémique qu'elle est susceptible de provoquer ;
- alcalose métabolique ;
- hyperkaliémie, hypercalcémie ;
- choc hémorragique avec lésion cérébrale et médullaire car la solution de Ringer lactate est légèrement hypotonique (Martin, 1997).

• **Substituts colloïdaux**

Dextrans

- hypocoagulabilité franche : du fait de l'interférence sur la coagulation, les dextrans sont contre-indiqués en cas d'hypocoagulabilité franche, surtout d'origine plaquettaire ;
- hypersensibilité connue à ces médicaments ;
- accouchement avec analgésie ou anesthésie péridurale : ils ne doivent pas être utilisés en préventif lors de

l'accouchement avec analgésie ou anesthésie péridurale en raison de la possibilité d'un risque de séquelles neurologiques graves pour le nouveau-né.

Gélatines fluides modifiées

- allergies aux gélatines ;
- hyperhydratation à prédominance extracellulaire ;
- hyperkaliémie ;
- alcalose métabolique ;
- troubles majeurs de la coagulation ;
- fin de grossesse (accouchement).

Hydroxyéthylamidons

- hypocoagulabilité franche : du fait de l'interférence sur la coagulation, les dextrans sont contre-indiqués en cas d'hypocoagulabilité franche, surtout d'origine plaquettaire ;
- hypersensibilité connue à ces médicaments ;
- accouchement avec analgésie ou anesthésie péridurale : ils ne doivent pas être utilisés en préventif lors de

l'accouchement avec analgésie ou anesthésie péridurale en raison de la possibilité d'un risque de séquelles neurologiques graves pour le nouveau-né ;

- hypersensibilité connue aux hydroxyéthylamidons ;
- surcharge circulatoire ;
- patient insuffisant rénal chronique en cours d'hémodialyse ;
- troubles de l'hémostase constitutionnels ou acquis, en particulier hémophilie et maladie de Willebrand connue ou suspectée ;
- fin de grossesse.

Albumine humaine

Hypersensibilité à l'albumine.

• Amines vasopressives

Remarque. — Classiquement, des contre-indications sont données pour chaque médicament vasopresseur (tableau 10.8).

Cependant, ces contre-indications ne sont que **relatives** car elles rentrent dans la stratégie thérapeutique en tenant compte du rapport bénéfice/risque. Ainsi, dans certaines pathologies associées entraînant une contre-indication, le médicament vasopresseur sera utilisé en prenant des précautions de surveillance du traitement et en changeant de thérapeutique tant que de besoin.

• Nitroprussiate de sodium

- hypotension ;
- insuffisance thyroïdienne : de rares cas d'hypothyroïdies ont été observés liés à des concentrations élevées en thiocyanates ;

- hypovolémie non contrôlée : en cas d'hypovolémie sévère, le nitroprussiate de sodium ne peut être administré qu'après correction de l'hypovolémie par remplissage vasculaire.

• Protéine C activée (drotrecogine alfa *Xigris*)

- hémorragie interne évolutive ;
- patients présentant une pathologie intracrânienne ; néoplasie ou signes d'engagement cérébral ;
- héparinothérapie concomitante à une posologie $\geq 15 \text{ UI/kg/h}$;
- diathèse hémorragique connue à l'exception d'une coagulopathie aiguë consécutive au sepsis ;
- hépatopathie chronique sévère ;
- numération plaquettaire $< 30\,000 \times 10^6/\text{L}$, même si le taux de plaquettes a été augmenté après transfusions ;
- patients à risque hémorragique élevé (par exemple) :
 - toute chirurgie majeure, nécessitant une anesthésie générale ou une rachianesthésie, réalisée dans les 12 heures précédant la perfusion du produit, ou tout patient en postopératoire présentant une hémorragie évolutive, ou encore tout patient avec une chirurgie programmée ou en urgence pendant la période de perfusion du produit,
 - antécédent du traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation, de chirurgie intracrânienne ou intramédullaire, ou d'un accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 3 derniers mois, ou tout antécédent de malformation artérioveineuse intracrânienne, d'anévrisme cérébral ou de lésion expansive du système nerveux central ; patients porteurs d'un cathéter péridural ou patients susceptibles de recevoir un cathéter péridural pendant la perfusion du produit,

Tableau 10.8. Contre-indications des amines vasopressives.

Amine vasopressive	Contre-indications
dobutamine	Cardiomyopathie obstructive Valvulopathie aortique Tamponnade
dopamine	Ischémie myocardique Hypoxémie grave (syndrome de détresse respiratoire aiguë) Artériopathie des membres inférieurs Purpura fulminans
adrénaline	Cardiomyopathie obstructive Insuffisance coronaire Troubles du rythme, surtout ventriculaire
milrinone	Cardiomyopathies et valvulopathies obstructives Hypersensibilité connue à ce médicament
énoximone	Cardiomyopathies et valvulopathies obstructives Arythmies supraventriculaires non contrôlées par les digitaliques Anévrisme ventriculaire Hypovolémie sévère non contrôlée Hypersensibilité connue à ce médicament

- antécédent de diathèse hémorragique congénitale,
- hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines ayant nécessité une intervention médicale, sauf dans le cas où une chirurgie définitive a été réalisée,
- patients polytraumatisés ayant un risque hémorragique élevé ;

– patients ayant une hypersensibilité connue à la drotrécogine alfa (activée), à l'un des excipients de la préparation ou à la thrombine bovine (résidu à l'état de trace issu du procédé de fabrication).

► Associations médicamenteuses à proscrire (tableau 10.9)

Tableau 10.9. Interactions médicamenteuses dans le traitement des chocs.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
épinéphrine (adrénaline) norépinéphrine (noradrénaline) par voie parentérale	anesthésiques volatils halogénés	AD	troubles graves du rythme ventriculaire
	antidépresseurs imipraminiques et sérotoninergiques-moradrénergiques (milnacipran, venlafaxine)	AD	hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme
	guanéthidine et apparentés	AD	augmentation importante de la pression artérielle (hyperréactivité liée à la réduction du tonus sympathique et/ou à l'inhibition de l'entrée de l'épinéphrine dans la fibre sympathique)

Prévention des effets indésirables

► Pour toutes les solutions de remplissage

• Surcharge vasculaire et œdème aigu du poumon

En cas de remplissage vasculaire trop important ou trop rapide, il y a un risque d'inadéquation entre la précharge et la pompe cardiaque, aboutissant à une surcharge volémique et un œdème aigu du poumon.

QUE FAIRE ? C'est la mesure de la PAPO qui permet de préciser si le remplissage vasculaire doit être interrompu (valeurs supérieures à 15 mmHg).

• Cas particulier du remplissage dans le traitement du choc septique

Les toxines bactériennes et les médiateurs libérés par leur présence peuvent endommager les capillaires pulmonaires entraînant une accumulation importante de liquide dans l'espace interstitiel pulmonaire et rendant de ce fait difficile le transport de l'oxygène depuis l'alvéole jusqu'au lit vasculaire pulmonaire.

QUE FAIRE ? Le patient doit être particulièrement étroitement monitoré sur le plan des pressions de remplissage ventriculaire, de la pression veineuse centrale et du débit cardiaque. Le patient doit impérativement être maintenu avec une PaO₂ supérieure à 65 mmHg et une SaO₂ supérieure à 90 %. Dans le cas contraire, le remplissage doit être suspendu (Johnson, 1997).

► Dextrans

Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. — Des réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir suite à la production de complexes immuns. Ces réactions peuvent survenir dès la première injection.

QUE FAIRE ? Une prophylaxie doit être entreprise par un haptène monovalent (*Promit*). Celui-ci se lie aux anticorps anti-dextran et évite ainsi la formation d'immuns complexes. 20 mL d'haptène doivent être administrés en 1 à 2 min, éventuellement renouvelables 15 min plus tard.

► Hydroxyéthylamidons

Réactions anaphylactoïdes

QUE FAIRE ? Il est recommandé d'administrer les 10 premiers mL à bas débit afin de déceler rapidement toute réaction anaphylactoïde.

Troubles de l'hémostase — Des troubles de l'hémostase à type de maladie de Willebrand peuvent être observés en cas de traitement de plus de 24 heures et/ou d'une dose cumulée supérieure à 80 mL/kg.

QUE FAIRE ? Doit être surveillé le TCA et, éventuellement, le facteur VIIIc, en particulier en cas de traitement associé susceptible de retentir sur l'hémostase.

Troubles hépatiques — Ils peuvent survenir par accumulation, dysfonctionnement hépatique et/ou hypertension portale. Ces troubles peuvent être graves en cas d'hépatopathie chronique préexistante.

Fièvre et céphalées

► Milrinone

Hypokaliémie. — Du fait de l'amélioration du débit cardiaque et consécutivement de la diurèse, l'élimination urinaire du potassium peut être importante, exposant à des risques d'hypokaliémie et d'arythmies.

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être très fréquemment contrôlée et une supplémentation en potassium entreprise dès qu'apparaît une hypokaliémie.

Arythmies surtout ventriculaires, plus rarement supraventriculaires. — Elles sont indépendantes de la dose et de la concentration plasmatique en milrinone. L'imputabilité est toutefois douteuse.

QUE FAIRE ? En cas d'administration de milrinone, un contrôle continu de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme doit être fait.

► Énoximone

Extrasystoles, arythmies supraventriculaires, tachyarythmies ventriculaires. — Elles sont plus fréquentes chez les sujets insuffisants cardiaques de stades III et IV de la classification de la *New York Heart Association*.

QUE FAIRE ? Si elles sont sévères, elles peuvent justifier l'arrêt de la thérapeutique par l'énoximone.

Thrombocytopénie. — Elle est surtout fréquente chez les patients soumis à un traitement de longue durée.

QUE FAIRE ? Elle est asymptomatique et réversible à l'arrêt du traitement.

Élévation des enzymes hépatiques

QUE FAIRE ? En cas de traitement court, elle est réversible à l'arrêt du traitement.

► Trinitrine

Céphalées

QUE FAIRE ? Elles sont transitoires et n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement. Un traitement antalgique est parfois nécessaire.

Hypotension. — Elle est plus fréquente chez les personnes âgées.

QUE FAIRE ? Il est conseillé de débuter le traitement par des doses plus faibles chez les personnes âgées du fait de leur plus grande susceptibilité.

Tachycardie. — Elle est observée à des doses élevées et nuit au remplissage coronaire.

QUE FAIRE ? Il est conseillé de réduire les doses si la fréquence cardiaque est supérieure à 120 batt./min.

► Nitroprussiate de sodium

Hypotension. — Il s'agit du premier signe de surdosage. L'hypotension est rapidement suivie d'une acidose métabolique, d'une dyspnée, de vomissements et de pertes de connaissance.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être immédiatement arrêté.

Intoxication aux cyanures et thiocyanates. — Elle peut être observée pour des doses supérieures à 2-3 µg/kg/min pratiquée pendant plus de 2-3 jours.

QUE FAIRE ? Du fait du manque de maniabilité de ce médicament et du risque permanent d'intoxication, la pression artérielle doit être contrôlée en permanence, de préférence par voie sanglante. En cas de survenue de cette intoxication, deux méthodes de traitements sont possibles :

- injecter de 30 à 60 mg/kg d'hydroxocobalamine par voie IV (seule ou dans une solution de thiosulfate de sodium à 10 %) afin de complexer l'ion cyanure sous forme de cyanocobalamine ;
- perfuser un maximum de 10 à 15 mL d'une solution de nitrite de sodium à 3 % au débit de 2,5 à 5 mL/min, puis injecter 12,5 g de thiosulfate de sodium dans 50 mL de solution de glucose à 5 % en 10 min environ.

En cas d'efficacité insuffisante, une deuxième administration à doses diminuées de moitié doit être envisagée.

En cas d'apparition d'hypotension pendant le traitement du surdosage, celle-ci peut être corrigée par des vasopresseurs.

CE QU'IL FAUT RETENIR

États de choc

L'état de choc se caractérise par une insuffisance circulatoire aiguë, aboutissant à une hypoperfusion tissulaire responsable d'une altération de l'approvisionnement cellulaire en substrats énergétiques (principalement l'oxygène) conduisant progressivement à une souffrance cellulaire généralisée.

Trois types de choc sont possibles : le **choc hypovolémique**, par hypovolémie vraie (hémorragie, vomissements, etc.) ou par hypovolémie relative par atteinte du lit vasculaire (**choc vasoplégique** dont le **choc anaphylactique**) ; le **choc cardiogénique** par défaillance de la pompe cardiaque et le **choc septique** plus complexe, anomalie de l'extraction tissulaire en oxygène par des toxines bactériennes.

Médicaments utilisables dans les états de choc :

- le **remplissage vasculaire** : les cristalloïdes salins (solution de chlorure de sodium à 0,9 %, solution de Ringer lactate), les substituts colloïdaux (albumine, les gélamines, les hydroxyéthylamidons et les dextrans) et les dérivés du sang ;
- les **vaso- et cardioactifs** : l'adrénaline (α - et β -agoniste), la noradrénaline (α - et β -agoniste, surtout β_1), la dopamine (à propriétés dopaminergiques D_1 , inotropes positives par effets β_1 -agonistes ou α_1 -agonistes selon la dose), la dobutamine (inotrope positif, β_1 -agoniste), les inhibiteurs de la phosphodiesterase III (milrinone, énoxamine ; inotropes positifs), le glucagon et les vasodilatateurs (dérivés nitrés et nitroprussiate de sodium).

Stratégie thérapeutique

Traitement du choc hypovolémique

Remplissage vasculaire. — La tendance est à préférer les cristalloïdes (chlorure de sodium isotonique ou solution de Ringer lactate) dans la phase initiale du fait de leur facilité d'administration et de leur faible coût. En cas d'inefficacité de ces derniers après administration de plusieurs litres, les substituts colloïdaux doivent être envisagés.

Dans le choix des colloïdes, les gélamines et surtout les hydroxyéthylamidons sont préférés aux dextrans du fait de leur meilleure tolérance. En raison des effets indésirables (allergies) et des contraintes d'utilisation (prévention par administration de *Promit*), les dextrans ne sont pratiquement plus utilisés.

L'albumine ne doit être envisagée qu'en cas d'échec avec les autres colloïdes ou de contre-indications (brûlés).

Les transfusions de dérivés du sang ne sont en principe envisagées qu'en cas d'hématocrite inférieur à 7 g/dL, l'objectif étant de maintenir des valeurs supérieures à 10 g/dL.

Amines vasopressives. — En cas d'échec du remplissage vasculaire, la dopamine ou si nécessaire l'adrénaline peuvent être utilisées pour éviter le désamorçage cardiaque.

Traitement du choc anaphylactique

Il comporte :

- de l'adrénaline à raison de 0,5 mg en IV renouvelable quelques minutes plus tard ;
- un remplissage vasculaire en cas de pression artérielle basse.

Traitement du choc cardiogénique

Il doit avoir un triple objectif :

- restaurer une précharge correcte par remplissage vasculaire si hypovolémie ou diurétique si hypervolémie ;
- traiter la défaillance myocardique par la dobutamine en première intention ou dopamine, voire adrénaline ;
- réduire la postcharge ventriculaire gauche par les vasodilatateurs artériels.

La stratégie thérapeutique peut varier selon l'origine du choc cardiogénique (postinfarctus, insuffisance ventriculaire droite isolée, postchirurgie cardiaque, insuffisance ventriculaire induite par les médicaments).

Traitement du choc septique

Il associe un traitement symptomatique et un traitement de l'infection :

- **traitement symptomatique du choc** : un remplissage vasculaire est entrepris, suivi en cas d'inefficacité, d'un traitement vasopressif (dopamine, dobutamine ou inhibiteurs de la phosphodiesterase III) ;
- **traitement étiologique de l'infection** : par un traitement antibiotique, initialement de couverture puis ultérieurement ciblé sur le germe identifié et par un traitement direct du foyer infectieux (drainage, chirurgie, etc.).

Correction des troubles associés

- oxygénothérapie, voire intubation trachéale et ventilation artificielle en cas d'hypoxémie grave avec acidose ;
- correction de l'acidose métabolique : par le bicarbonate de sodium en cas d'acidose sévère ($\text{pH} < 7,2$) ;
- correction des troubles ioniques ;
- correction de l'insuffisance rénale.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : choc septique. Mme A. B., 48 ans, présente depuis 3 jours une température oscillante avec des pics supérieurs à 39 °C, accompagnés de frissons avec tremblements importants et incontrôlables. Il existe des douleurs lombaires droites. Depuis quelques heures, elle est lipothymique. Le médecin traitant constate une tension artérielle à 70/45 mmHg, un pouls à 120 batt./min, des extrémités froides, des marbrures aux membres inférieurs, une polypnée et fait le diagnostic de choc septique. Il est alors décidé une hospitalisation avec transport médicalisé.

QUESTIONS

1. L'étude hémodynamique d'un choc septique peut montrer :

- a) Un état hyperkinétique avec augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances vasculaires périphériques.
- b) Un état hypokinétique avec diminution des résistances vasculaires périphériques.
- c) Une augmentation de la fonction ventriculaire gauche.
- d) Une élévation de la PAPO (pression artérielle pulmonaire d'occlusion) sous remplissage vasculaire.

2. Le traitement hémodynamique du choc septique peut comporter :

- a) Un remplissage vasculaire sous surveillance de la pression veineuse centrale.
- b) L'utilisation de digitaliques.
- c) L'utilisation de dopamine à une dose initiale de 30 µg/kg/min.
- d) L'utilisation systématique de furosémide.
- e) L'utilisation d'amines vasopressives.

3. Au décours d'un choc septique, on peut observer :

- a) Un œdème pulmonaire lésionnel.
- b) Une insuffisance rénale aiguë.
- c) Une élévation de transaminases.
- d) Une thrombopénie.
- e) Un bloc auriculaire ventriculaire complet.

4. Parmi les examens paracliniques pratiqués à l'entrée, un seul n'est pas indispensable, lequel ?

- a) La mesure de la pression veineuse centrale.
- b) La réalisation d'hémoculture.
- c) Un prélèvement pour cytotactériologie urinaire.
- d) Un dosage du complément.
- e) Une échographie rénale.

5. À propos du traitement antibiotique réalisé chez cette patiente, quelles sont les hypothèses vraies ou plausibles ?

- a) Il doit être différé afin d'être adapté au résultat bactériologique.
- b) Il doit être entrepris rapidement une fois les prélèvements bactériologiques réalisés.
- c) Il associera un aminoside et une céphalosporine de 3^e génération.
- d) Il sera réalisé à l'aide d'ampicilline.
- e) Il associera un aminoside et un macrolide.

RÉPONSES

1. a), b), d)

- a) Un état hyperkinétique est observé durant la première phase du choc septique par réaction adrénargique.
- b) L'état hypokinétique est observé durant la troisième phase tardive du choc septique. Il peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale.
- c) La fonction ventriculaire gauche est soit normale à la phase initiale soit diminuée après défaillance myocardique.
- d) La correction de l'hypovolémie relative est la première phase du traitement du choc septique. Ce remplissage est contrôlé en fonction de l'augmentation de la PAPO.

2. a), e)

- a) La correction de l'hypovolémie relative est la première phase du traitement du choc septique. Ce remplissage peut dans un premier temps être contrôlé en fonction de l'augmentation de la pression veineuse centrale.
- b) Les digitaliques sont totalement contre-indiqués car il ne s'agit pas d'une insuffisance cardiaque congestive.
- c) La dose de dopamine est trop élevée et entraîne un effet α-adrénargique pur. De ce fait, elle ne doit pas dépasser 15 µg/kg/min dans le cas de cette patiente.
- d) L'utilisation de furosémide est une prescription spécifique en cas d'oligurie s'il n'y a pas d'hypovolémie.
- e) Les amines vasopressives sont utilisées après ou conjointement au remplissage dans le traitement du choc septique.

3. a), b), c), d)

- a), b), c) L'œdème pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë et l'élévation des transaminases sont la conséquence d'un défaut de perfusions pulmonaire, rénale et hépatique, respectivement.
- d) Une thrombopénie peut être observée par trouble de la coagulation (CIVD).
- e) Le bloc auriculo-ventriculaire complet est un trouble du rythme cardiaque qui n'a rien à voir avec le choc septique.

4. d)
 a), b), c) Il s'agit d'examens permettant le traitement et le diagnostic étiologique.
 d) Le dosage du complément n'apporte rien au diagnostic d'un choc septique ; il peut accessoirement être justifié dans un choc de nature allergique.
 e) L'échographie rénale est justifiée en raison des douleurs lombaires droites observées chez cette patiente. Le choc septique ne peut être traité que si l'on élimine le foyer infectieux responsable. Ici, il s'agit vraisemblablement d'une pyélonéphrite dont la nature peut être expliquée par l'échographie.

5. b), c)

L'antibiothérapie doit être précoce et à large spectre. Elle associe deux antibiotiques et sera ultérieurement adaptée en fonction des résultats bactériologiques.

Cas n° 2 : choc hypovolémique hémorragique.

Une femme de 28 ans, victime une demi-heure plus tôt d'un accident d'automobile, arrive à l'hôpital conduite par le SAMU. Elle est pâle, couverte de sueurs, se plaint d'avoir soif et décrit une douleur sous-costale gauche irradiant en bretelle. Il y a une certaine défense à la palpation de l'hypocondre gauche, le toucher rectal est modérément douloureux. La patiente présente une tension artérielle à 80 mmHg de systolique et 40 mmHg de diastolique, une fréquence cardiaque à 120/min avec un pouls faible ainsi qu'une baisse de la diurèse.

Elle n'a pas d'antécédent pathologique notable et n'a jamais été opérée. Elle possède cependant une carte de groupe sanguin portant les mentions : « groupe A, Rhésus positif, première détermination ». Le diagnostic d'hémopéritoine par rupture de la rate est évoqué.

QUESTIONS

- En dehors de l'examen clinique, l'appréciation de l'importance et du retentissement hémodynamique de cette hémorragie se fonde à l'instant de l'arrivée sur :**
 - Les caractères du pouls.
 - Les chiffres tensionnels.
 - La pâleur du patient.
 - Le taux d'hémoglobine.
 - Le nombre de solutés perfusés pour maintenir une bonne hémodynamique.
- Dès l'arrivée, on prélève du sang en vue de divers examens biologiques. Parmi ces examens, il faut nécessairement inclure :**
 - Une mesure de la vitesse de sédimentation globulaire.
 - Une deuxième détermination du groupe ABO et Rhésus.
 - Une recherche d'agglutinines irrégulières.

- Une recherche de phénotype érythrocytaire.
- Un test de Coombs direct.

3. Après avoir maintenu la volémie par perfusion de macromolécules, on transfuse en même temps qu'on pratique la splénectomie. Quel type de transfusion choisissez-vous ?

- Sang total conservé.
- Sang total frais.
- Concentrés érythrocytaires déleucocytés phénotypés.
- Concentrés érythrocytaires.
- Plasma frais congelé.

4. Devant une hémorragie, quels sont les deux meilleurs critères pour fixer la compensation volumique corrective ?

- L'hémoglobémie initiale.
- L'abondance de l'hémorragie.
- Les chiffres de la pression veineuse centrale.
- Les chiffres de la pression artérielle.
- La pression artérielle d'oxygène dans le sang.

RÉPONSES

- a), b), e)**
 - Le caractère du pouls (petit, filant, voire imprenable) est un bon signe d'hypovolémie.
 - Les chiffres tensionnels permettent d'apprécier le niveau de collapsus voire de choc hypovolémique.
 - Le nombre de solutés nécessaire au bon maintien hémodynamique permet d'évaluer grossièrement la perte sanguine en volume.
 - c), d)** La pâleur de la patiente n'apporte pas d'information sur le retentissement hémodynamique. Elle ne reflète qu'imparfaitement son anémie. Le taux d'hémoglobine renseigne sur le déficit globulaire mais non sur l'importance du retentissement hémodynamique.
- b), c), d)**
 - b), c), d)** En France, pour transfuser il est réglementairement nécessaire d'avoir deux déterminations de groupe avec phénotypage et les agglutinines irrégulières car il s'agit d'une femme jeune susceptible d'être retransfusée au cours de sa vie.
 - a), e)** La vitesse de sédimentation et le Coombs direct n'ont rien à voir avec un choc hypovolémique.
- c)**
 - Il s'agit d'une femme jeune. Elle ne doit être transfusée qu'en sang phénotypé déleucocyté.
- a), b), c), d), e)** En France, le sang total conservé, le sang total frais, les concentrés globulaires non déleucocytés ne sont plus distribués par les établissements de transfusion sanguine de façon réglementaire. En France, le plasma frais congelé n'est administré que si l'hémorragie dépasse une masse sanguine et si les facteurs de coagulation sont suffisamment bas.

4. c), d)

c), d) Les meilleurs critères de surveillance hémodynamique sont la pression veineuse centrale et la pression artérielle.

a), b), e) L'hémoglobine initiale et l'abondance de l'hémorragie ne renseignent que sur la perte érythrocytaire. La pression artérielle d'oxygène n'a rien à voir avec le retentissement hémodynamique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ. — Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies absolues ou relatives. Recommandations pour la pratique clinique. Paris, 1997.
- ANONYME — *Corticothérapie au cours des chocs septiques et du SDRA*. XX^e conférence de consensus de la SLRF, 12 octobre 2000.
- ASSEMAN P., THERY C. — Choc cardiogénique. Étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement. *Rev. Praticien*, 1995, 45, 1821-1825.
- BRUN-BUISSON C., ROUPIE E. — Choc septique. Étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement. *Rev. Praticien*, 1995, 45, 1797-1803.
- CARLI A. — États de choc. In: J.-F. Montsallier, A. Carli, J.-F. Dhainaut. *Précis de Thérapeutique*, 2^e édition, Maloine, 1990, 970- 979.
- CAZALAÀ J.B., ANCELIN J. — Equipment safety and conditions of failure. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1995, 14, 4, 317-319.
- CONSTANT I., CHARPENTIER J. — Utilisation des produits de remplissage chez l'enfant. In: SFAR, éd. Conférences d'actualisation. 38^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier, Paris, 1996, 117-132.
- DELLINGER R.P., CARLET J.M., MASUR H., GERLACH H., CALANDRA T., COHEN J. et al. — Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 536-555.
- DEVICTOR, BARBIER, LAVAU, GALLET, POITRINEAU, BOLLOTTE, CHANSOU, DIEPENDALE, CROST, GAUBERT-CORBERY. — Prise en charge préhospitalière du choc chez l'enfant (Table ronde). *Revue des SAMU*, 1993, 5/6, 237-242.
- FORESTIER F., JANVIER G. — Actualités sur les solutés de remplissage en anesthésie. In: SFAR, éd. Conférences d'actualisation. 42^e Congrès national d'anesthésie et réanimation. Paris, Elsevier, 2000. p. 151-163.
- FORRESTER J.S., WATERS D.D. — Hospital treatment of congestive heart failure: Management according to haemodynamic profile. *Am. J. Med.*, 1978, 65, 173.
- GUEUGNIAUD P.Y., MACABEO C., RUIZ J., ZEGHARI M. — Catécholamines dans les états de choc. In: SFAR, éd. Médecine d'urgence. 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier, Paris, 2001, 49-60.
- GRAND E., PETIT P., DUBIEN P.-Y., DESGARDIN J.-M. — Place des solutions de chlorure de sodium hypertoniques dans le remplissage vasculaire en milieu préhospitalier. *Revue des SAMU*, 1997, 2, 74-76.
- GROUPE TRANSVERSAL SEPSIS. — Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation*, 2007, 16 (suppl. 1), S1-S21.
- HOFFMAN B.B., LEFKOWITZ R.J. — *Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists*. in Goodman & Gilman, 9th Ed.
- JOHNSON S.B. — Gram negative sepsis and septic shock. In: Di Piro. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 3rd Ed, Appleton & Lange, 1997, 2237-2250.
- LIET J.M., KUSTER A., ROZÉ J.C. — Prise en charge d'un état de choc chez l'enfant et le nouveau-né. In: SFAR éd. *Conférences d'actualisation 2002*. Elsevier, Paris, 2002, 695.
- MARTIN C., DOMERGUE R. — Prise en charge préhospitalière et hospitalière d'un état de choc hémorragique traumatique. *Revue des SAMU*, 1997, 5, 194-199.
- MARTINDALE. — The Extra Pharmacopoeia. In: *The Pharmaceutical press*. 28th édition, London, 1993, 1373.
- PLAISANCE P., DUCROS L. — Prise en charge des états de choc : démarche préhospitalière. In: SFAR, éd. Médecine d'urgence. 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier, Paris, 2001, 17-25.
- RICHARD C. — Traitement symptomatique du choc septique. *Rev. Praticien*, 1993, 43 (1), 46-53.
- SAULNIER F., DUROCHER A., CADELIS G. — VIII. États de choc. In: Hillon P. *Thérapeutique. De la physiopathologie au traitement*. Frison-Roche, Paris, 1994, 167-175.
- Spécificités pédiatriques de la prise en charge hémodynamique du sepsis sévère* (conférence SFAR-ADARPEF-SRLF GFRUP-SFMU Octobre 2005).
- STÉPHAN F., BONNET F. — Prescription d'un soluté de remplissage vasculaire. *Rev. Praticien*, 1997, 47, 533-535.
- SYNIEWSKI E. — Hypovolemic and cardiogenic shock. In: Di Piro *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*. 3rd Ed, Appleton & Lange, 1997, 509-541.
- TELION C., CARLI P. — États de choc et remplissage. In: SFAR, éd. Médecine d'urgence. 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier, Paris, 2001, 39-48.
- TELION C., ORLIAGUET G. — Prise en charge d'un état de choc chez l'enfant. In: SFAR éd. *Conférences d'actualisation 2000*. Elsevier, Paris, 2000, 655.
- THILL B., POURRIAT J.-L. — Choc hémorragique. Étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement. *Rev. Praticien*, 1995, 45, 1815-1819.
- TRISSEL L.A. — *Handbook on injectable drugs*. American Society of Hospital Pharmacists, 8^e édition, Bethesda, 1994.
- VIGGIANO M., ALAZIA M. — Les solutés hypertoniques en médecine d'urgence. In: SFAR, éd. Médecine d'urgence. 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier, Paris, 2001, 103-109.
- VINCENT J.-L. — Définition et classification des insuffisances circulatoires aiguës. In: Richard C. *Insuffisance circulatoire aiguë*. Arnette, 1994, Paris, 87-95.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	216
Physiopathologie	216
<i>Helicobacter pylori</i>	216
Autres facteurs étiologiques	217
Sémiologie clinique	217
Médicaments utilisés	217
Classifications des antiulcéreux	218
Mécanismes d'action	219
Relation structure-activité	221
Pharmacocinétique	221
Critères de choix thérapeutique	222
<i>Traitement de l'ulcère gastrique et de l'ulcère duodénal évolutifs</i>	222
<i>Traitement de l'ulcère gastrique, de l'ulcère duodénal évolutifs et éradication d'Helicobacter pylori</i>	222
<i>Traitement d'entretien et prévention des récurrences</i>	223
<i>Traitement de l'ulcère de stress et des hémorragies</i>	223
<i>Traitement et prévention des lésions induites par les AINS</i>	224
<i>Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison</i>	224
<i>Traitement du nourrisson et de l'enfant</i>	224
<i>Traitement de la femme enceinte</i>	224
<i>Traitement de la femme allaitante</i>	225
<i>Traitement de la personne âgée</i>	225
Optimisation thérapeutique	225
Optimisation posologique	225
Posologies et plan de prises	225
Adaptation posologique	225
Optimisation de l'administration	226
Prévention de l'iatropathologie	226
Prévention des risques majeurs	226
Prévention des effets indésirables	227
Conseils au patient	227
Règles d'hygiène de vie	227
Observance thérapeutique	228
CE QU'IL FAUT RETENIR	228
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	229
Références bibliographiques	231

11

Traitement de l'ulcère gastro-duodénal

Chapitre révisé pour cette édition par :

Thierry Dine

Praticien hospitalier,
centre hospitalier d'Haubourdin,
Professeur de pharmacie clinique,
UFR pharmacie, Lille, France

Jean-François Claerbout

Gastro-entérologue, CHU Lille, France

Nos remerciements à

Maryline Rave

interne en pharmacie au département de pharmacie
du CHU de Besançon, pour la relecture
et la révision définitive de ce chapitre.

GÉNÉRALITÉS

L'ulcère peptique désigne un ensemble d'affections ulcéreuses de la partie supérieure du tube digestif touchant essentiellement l'estomac et la portion initiale du duodénum (bulbe), et dans lequel la participation de l'acide et de la pepsine dans leur pathogénie est fondamentale. Parmi les principales formes d'ulcères peptiques, il faut citer l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal qui sont, tous deux, des pathologies évolutives, ainsi que l'ulcère associé au syndrome de Zollinger-Ellison, provoqué par la présence d'une tumeur (gastrinome) sécrétant de la gastrine et située en général dans le pancréas.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'ulcère gastro-duodénal (UGD) peut être considéré comme une perte de substance pariétale correspondant à une destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale. Sur le plan anatomique, l'UGD se distingue par l'interruption de la muqueuse et de la musculature avec la présence d'un bloc inflammatoire, parfois scléreux à la périphérie. La maladie ulcéreuse évolue de façon chronique avec des poussées évolutives et répétitives, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues.

Sur le plan physiologique, il existe chez le sujet sain un équilibre entre l'agression chlorhydropeptique (HCl, pepsine, gastrine) et la défense de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux, cytoprotection). Un déséquilibre de cette balance envers l'un des plateaux, augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique, pourra être responsable de l'apparition d'une ulcération. Ainsi, l'UGD se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs.

La muqueuse gastrique possède une très grande capacité à sécréter des ions H^+ par la cellule pariétale gastrique grâce à une pompe ATPase H^+/K^+ dépendante. Ces protons libérés se combinent aux ions Cl^- présents dans le milieu gastrique pour former l'acide chlorhydrique (HCl), responsable du pH gastrique compris entre 1 et 2. De nombreux facteurs chimiques, nerveux et hormonaux participent à la régulation de la sécrétion gastrique acide par le biais de la stimulation de récepteurs (histamine, acétylcholine, gastrine) au niveau de la cellule pariétale gastrique. La gastrine est une hormone libérée dans la circulation générale lors de l'ingestion d'aliments, connue comme étant le stimulant le plus puissant de la sécrétion acide. Enfin, associé à la sécrétion gastrique acide et aux effets corrosifs directs, il convient d'ajouter le rôle de la pepsine, enzyme sécrétée par les cellules principales du fundus gastrique sous forme de pepsinogène transformé en pepsine par l'acide chlorhydrique, qui possède des effets protéolytiques responsables de l'atteinte tissulaire.

Un estomac et un duodénum normaux résistent aux effets agressifs de l'acide et de la pepsine grâce à des mécanismes précis permettant à la muqueuse de se défendre. Parmi ces facteurs, on peut citer en premier lieu le mucus gastrique qui

joue un rôle très important dans la prévention des ulcérations de la muqueuse. Le mucus gastrique est sécrété par les cellules muqueuses gastriques présentes en surface de la muqueuse épithéliale et des glandes gastriques. Une agression chimique ou mécanique ainsi que la stimulation cholinergique déclenchent la sécrétion de mucus. Une autre composante essentielle de la résistance de la muqueuse aux agressions est constituée par la barrière muqueuse gastrique formée par la surface des cellules épithéliales de la lumière gastrique et les jonctions intercellulaires. Cette barrière est, en situation normale, totalement imperméable aux ions hydrogènes et s'oppose à leur rétrodiffusion. Cependant, en contact avec l'alcool, les sels biliaires, les acides organiques faibles et les salicylés, cette barrière peut être interrompue, permettant alors la rétrodiffusion des ions hydrogènes de la lumière vers les tissus gastriques. Ce phénomène va produire une lésion cellulaire, une inflammation avec relargage d'histamine par les mastocytes augmentant la sécrétion acide, une atteinte des petits vaisseaux sanguins avec risque d'hémorragie de la muqueuse, puis une érosion, voire une ulcération. Le flux sanguin muqueux fait également partie des moyens de défense de la muqueuse. Le maintien de sa normalité est garant d'une protection efficace. Sa diminution, associée à la rétrodiffusion des ions hydrogènes intraluminaux, constitue un risque accru de lésions de la muqueuse gastrique. Enfin, les prostaglandines (PG), en particulier les PG E présentes en grande quantité dans la muqueuse gastrique, diminuent les lésions dues aux agents agressifs. Les PG E endogènes exercent un rôle cytoprotecteur :

- en stimulant la sécrétion de mucus gastrique et de bicarbonates ;
- en freinant la sécrétion d'ions H^+ par le biais de récepteurs spécifiques situés sur la cellule pariétale gastrique ;
- en participant au maintien du flux sanguin muqueux ;
- en conservant l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique et l'adaptation des cellules épithéliales en réponse aux agents agressifs.

L'aphorisme ancien « pas d'acide, pas d'ulcère » reste toujours valable et fondamental, cependant certains ulcères restent possibles même s'il existe une hypochlorhydrie. Cette situation s'observe, notamment, lorsqu'il existe une défaillance des défenses de la muqueuse, défaillance responsable de la rétrodiffusion des ions H^+ et des lésions épithéliales.

Helicobacter pylori

À ce déséquilibre agression-défense au niveau de la muqueuse gastro-duodénale, il convient de tenir compte d'un facteur environnemental d'origine infectieuse, *Helicobacter pylori* (HP), qui d'après les données actuelles joue un rôle fondamental dans la survenue de la plupart des ulcères gastriques ou duodénaux selon un mécanisme encore incertain. Son rôle dans la pathogénie de la maladie n'est pas encore formellement établi, mais HP semble fragiliser la muqueuse, la rendant plus sensible à l'action d'autres facteurs (hyperacidité, AINS, alcool, tabac, etc.). Ainsi, dans l'ulcère gastrique, HP colonise, dans un premier temps, l'antrum de l'estomac et provoque, dans un

deuxième temps, une inflammation par un effet cytotoxique direct ainsi qu'une augmentation de la sécrétion acide gastrique. L'état inflammatoire de la muqueuse évolue vers une gastrite chronique antrale, puis à terme vers l'ulcère gastrique. Par contre, dans l'ulcère duodénal, la colonisation de l'antrum de l'estomac par HP est responsable d'une stimulation de la sécrétion de gastrine et provoque, par conséquent, une hypersécrétion gastrique, contribuant à l'élévation de la concentration en acide dans la première partie du duodénum (bulbe), responsable de l'ulcération de la muqueuse.

La responsabilité d'HP dans les récurrences de la maladie ulcéreuse est, quant à elle, bien établie ; son éradication diminue de façon significative les rechutes. La présence d'HP est retrouvée chez plus de 90 % des ulcères duodénaux et 70 % des ulcères gastriques, 90 % des gastrites antrales chroniques actives, et dans 70 % des dyspepsies non ulcéreuses. Chez l'homme, HP est responsable d'une infection durable de la muqueuse gastrique contractée, le plus souvent, dans l'enfance par transmission interhumaine, vraisemblablement par l'intermédiaire du liquide gastrique, et favorisée par la promiscuité. Le taux de prévalence est estimé en France à 30 %.

Un certain nombre de points reste obscur, en particulier :

- l'existence d'un grand nombre de sujets sains porteurs d'HP ne développant pas d'UGD ;
- la présence d'autres facteurs déclenchants (prédisposition génétique, génotype de la souche infectante) ;
- le caractère périodique de la maladie ;
- la localisation de l'ulcération dans une zone précise de l'estomac ou du duodénum.

► Diagnostic

Il existe actuellement de nombreuses techniques pour rechercher HP mais aucune n'est sensible à 100 %. Les tests directs recherchent HP dans la muqueuse gastrique après biopsies antrales au cours de l'endoscopie. L'étude anatomopathologique met en évidence HP dans les cellules gastriques par un simple examen histologique après coloration appropriée. Le test à l'uréase (CLO-test, HUT-test) apporte un résultat rapide en 1 à 3 heures. Ces deux méthodes directes ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité, mais elles nécessitent la réalisation d'une endoscopie. Parmi les tests indirects, celui à l'urée marquée (*breath-test*) est de réalisation simple mais n'est actuellement utilisé que pour vérifier l'éradication d'HP après traitement. Enfin, la sérologie (anticorps spécifiques anti-HP) affirme uniquement le contact HP sans préjuger de l'évolutivité de l'infection. Il ne se négative que plusieurs mois après éradication.

Autres facteurs étiologiques

Un facteur génétique a été décrit. En effet, des antécédents familiaux d'UGD chez un sujet augmentent ses risques de développer un ulcère. Il existe une prédominance masculine et le risque d'UGD se révèle plus élevé chez les personnes du groupe sanguin O que chez les sujets des groupes A, B ou AB.

Le tabac semble également augmenter le risque d'ulcère en retardant la vitesse de cicatrisation spontanée et en favorisant les récurrences.

Certains médicaments, comme l'aspirine et les AINS en prise unique ou lors de traitement chronique, sont responsables de poussées évolutives d'UGD et de complications (hémorragie, perforation). Le risque ulcérogène des corticostéroïdes paraît moins évident.

Enfin, le stress, par le biais de facteurs neuropsychiques, observé lors d'état de choc ou de traumatisme, constitue également un facteur de risque.

SÉMIOLOGIE CLINIQUE

Le syndrome ulcéreux typique est représenté de façon caractéristique par une douleur épigastrique, violente, à type de crampe, parfois sourde à type de tension abdominale, de barre gastrique, de pesanteur ou de sensation de faim. Elle survient après les repas en « postprandiale » semi-précoce (1 à 1 heure 30) ou tardive (3 à 5 heures), et réveille parfois le patient la nuit. Cette douleur a pour caractéristique d'être soulagée en quelques minutes par l'alimentation (lait, biscuit ou simple verre d'eau) et les antiacides. Enfin, ce syndrome douloureux a tendance à récidiver et à être périodique dans le temps. Il se manifeste alors par des épisodes douloureux allant de quelques jours à plusieurs semaines, entrecoupés de périodes d'accalmie de durée très variable.

Des formes atypiques sont possibles et se caractérisent par une différence dans l'intensité de la douleur, son caractère, sa localisation et sa périodicité. Les formes asymptomatiques, muettes peuvent se révéler par une complication inaugurale, hémorragie ou perforation digestive, parfois déclenchée par la prise d'AINS ou d'aspirine. Les complications de l'UGD sont les hémorragies qui sont les plus fréquentes, suivies des perforations, puis des sténoses pyloro-bulbaires.

Dans la maladie ulcéreuse, la symptomatologie clinique est cependant inconstante et manque parfois de spécificité. De plus, elle n'a aucune valeur prédictive sur la localisation. Seule l'endoscopie digestive haute peut affirmer le diagnostic d'ulcère. Elle authentifie l'ulcère, précise sa localisation et ses caractères morphologiques. Elle permet également de réaliser les indispensables biopsies sur les berges de l'ulcère en cas de localisations gastrique (vérification du caractère bénin) et antrale nécessaires à la réalisation des tests directs de recherche d'HP.

Le syndrome de Zollinger-Ellison est caractérisé par l'association d'ulcères digestifs, graves, multiples et récidivants, d'hypertrophie des glandes et de la muqueuse gastrique et de diarrhée. Il comprend également des tumeurs des îlots de Langerhans du pancréas non sécrétrices d'insuline mais hypersécrétant de la gastrine à l'origine des ulcères.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Les médicaments utilisés dans l'UGD peuvent être classés schématiquement en deux groupes en fonction de leur activité :

- l'action antiacide avec deux sites d'activité : d'une part, au niveau de la cellule gastrique (antisécrétoires) et d'autre part, dans la lumière gastrique (effet tampon des topiques) ;

- l'antibiothérapie éradiquant *Helicobacter pylori*.

Nous ne développerons pas ici les antibiotiques qui sont abordés dans le chapitre 44 *Généralités sur les antibiotiques*. D'autres thérapeutiques peuvent être employées en traitement adjuvant. En fonction des données physiopathologiques, cliniques et diagnostiques, ces thérapeutiques seront employées en association :

- soit dans le traitement d'attaque ;
- soit dans le traitement d'entretien ou encore dans l'éradication d'HP.

Le traitement médical vise à calmer les douleurs, à cicatriser l'ulcération en agissant sur la réduction du pouvoir agressif de la sécrétion acide et le renforcement de la défense de la muqueuse. L'efficacité du traitement médical se juge sur la disparition des symptômes, sur la baisse de la consommation d'antiacides, sur la vitesse de cicatrisation appréciée par une éventuelle endoscopie de contrôle, sur l'éradication d'HP et l'absence de rechutes spontanées après arrêt du traitement.

Classifications des antiulcéreux

Les principaux médicaments antiulcéreux employés dans le traitement de l'UGD et commercialisés en France sont répertoriés dans les tableaux 11.1 (voie orale), 11.2 (voie parentérale) et 11.3 (antibiotiques).

Tableau 11.1. Les antiulcéreux utilisés par voie orale dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal.

Principes actifs	Noms de spécialité	Formes galéniques	Dosages
Antisécrétoires antihistaminiques H2			
ranitidine (et génériques)	Azantac	Comprimés effervescents	75 mg
		Comprimés effervescents, granulés effervescents, sachets	150 et 300 mg
	Raniplex	Comprimés effervescents	75 mg
		Comprimés effervescents, granulés effervescents, sachets	150 et 300 mg
nizatidine	Nizaxid	Gélules	150 et 300 mg
famotidine (et génériques)	Pepdine	Comprimés lyophilisats	20 et 40 mg
	Pepcidac (NR)	Comprimés	10 mg
	Pepcidduo (NR)		
cimétidine (et génériques)	Tagamet	Comprimés, comprimés effervescents	200 mg
		Comprimés	400 mg
		Comprimés effervescents	800 mg
	Stomédine (NR)	Comprimés effervescents	200 mg
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons			
lansoprazole	Lanzor, Ogast	Gélules	15 et 30 mg
	Ogastoro	Comprimés orodispersibles	
oméprazole (et génériques)	Mopral, Zoltum	Gélules	10 et 20 mg
pantoprazole	Eupantol, Inipomp	Comprimés	20 et 40 mg
rabéprazole	Pariet	Comprimés	10 et 20 mg
ésoméprazole	Inexium	Comprimés	20 et 40 mg
Antisécrétoires analogues des prostaglandines E			
misoprostol	Cytotec	Comprimés	200 µg
Topiques antiulcéreux			
sucralfate (et génériques)	Kéal	Comprimés, sachets	1 g
		Sachets	2 g
	Ulcar	Comprimés, sachets	1 g

Tableau 11.1. Les antiulcéreux utilisés par voie orale dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal. (Suite)

Principes actifs	Noms de spécialité	Formes galéniques	Dosages
Principaux antiacides ou topiques antiacides de prescription (liste non exhaustive)			
hydroxydes d'aluminium et de magnésium	<i>Xolaam</i>	Suspension buvable, comprimés, sachets	
	<i>Gélox</i>	Sachets	
	<i>Rocgel</i>	Sachets	
	<i>Maalox (NR)</i>	Suspension buvable, comprimés, sachets	
	<i>Contracide</i>	Suspension buvable	
	<i>Mutésa (NR)</i>	Suspension buvable	
	<i>Gelusil (NR)</i>	Comprimés	
phosphate d'aluminium	<i>Phosphalugel</i>	Suspension buvable, sachets, comprimés	
alginates	<i>Gaviscon</i>	Comprimés, suspension buvable 250 mL, sachets	
	<i>Gaviscon nourrisson</i>	Suspension buvable 150 mL	
	<i>Topaal, Topalkan</i>	Comprimés, suspension buvable	

Tableau 11.2. Les antiulcéreux utilisés par voie parentérale dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

Principes actifs	Noms de spécialité	Formes galéniques	Dosages
Antisécrétoires antihistaminiques H2			
ranitidine	<i>Azantaç, Raniplex</i>	Ampoules injectables	50 mg/2 mL
famotidine	<i>Pepdine</i>	Flacons	20 mg
nizatidine	<i>Nizaxid</i>	Ampoules injectables	100 mg/4 mL
cimétidine	<i>Tagamet</i>	Ampoules injectables	200 mg/2 mL
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons			
oméprazole	<i>Mopral</i>	Flacons, poudre	40 mg
pantoprazole	<i>Eupantol, Inipomp</i>	Flacons, poudre (disponible en ville)	40 mg
ésoméprazole	<i>Inexium</i>	Flacons, poudre	40 mg

Tableau 11.3. Les principaux antibiotiques utilisés dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Principes actifs	Noms de spécialité	Formes galéniques	Dosages
amoxicilline	<i>Clamoxyl</i>	Comprimés dispersibles	1 g
clarithromycine	<i>Naxy, Zeclar</i>	Comprimés	500 mg
métronidazole	<i>Flagyl</i>	Comprimés	500 mg
tinidazole	<i>Fasigyne</i>	Comprimés	500 mg

Mécanismes d'action

► Antisécrétoires

La figure 11.1 permet de mieux situer les sites d'action des antisécrétoires.

Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) dont l'action se situe au niveau du pôle basal de la cellule gastrique. — Le blocage des récepteurs H2 inhibe la libération basale des ions H⁺ par la cellule pariétale gastrique, entraînant une forte diminution du volume et de l'acidité des sécrétions gastriques indépendamment

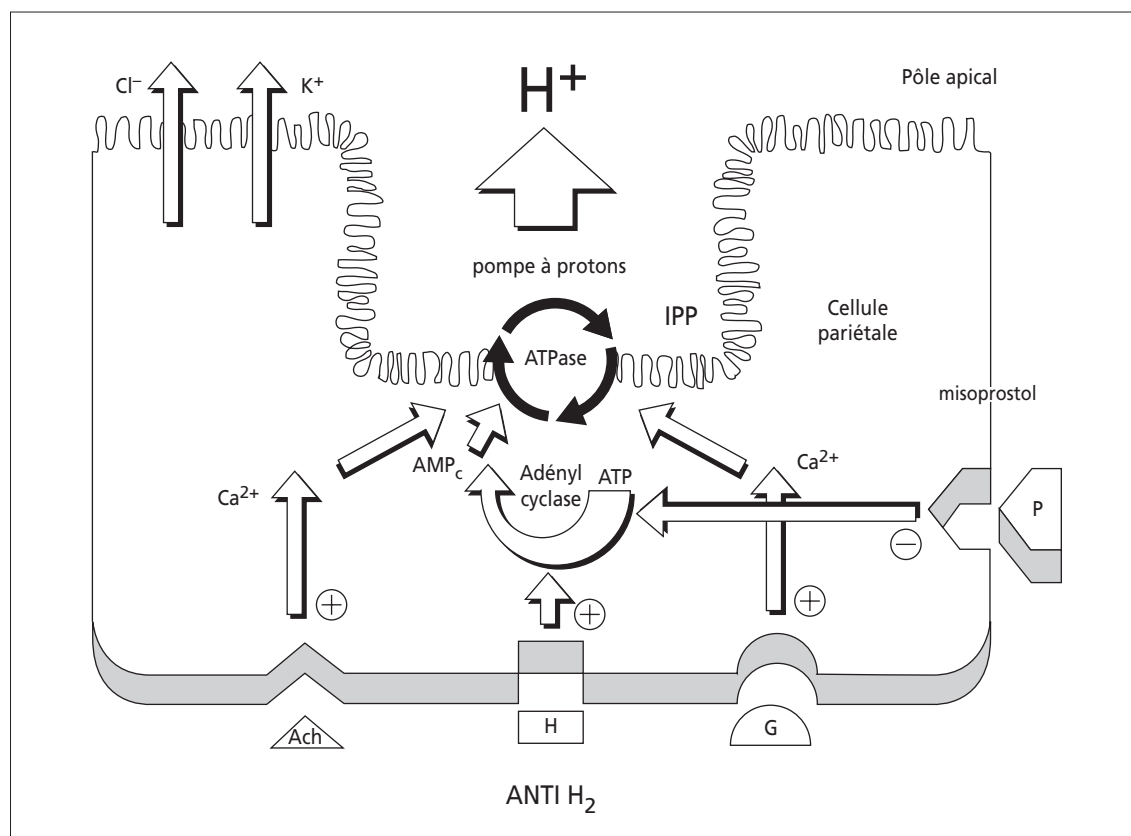


Figure 11.1. La cellule pariétale gastrique : cible des antisécrétoires.

H : histamine ; ACh : acétylcholine ; G : gastrine ; P : prostaglandine.

de la nature du stimulus (repas, différents stimulants pharmacologiques). Il s'agit de la cimetidine, ranitidine, famotidine et nizatidine.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dont l'action se situe au niveau du pôle apical de la cellule gastrique. — Ils inhibent de façon spécifique et irréversible l'activité enzymatique de l'ATPase H^+/K^+ présente au niveau de la cellule pariétale gastrique, entraînant une diminution de la libération diurne et nocturne des ions H^+ dans la lumière gastrique. Les IPP n'agissent pas directement sur la muqueuse gastrique mais après leur résorption intestinale et leur distribution dans l'organisme sous forme non ionisée. Ils sont ensuite sécrétés dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastriques où sous l'effet du pH acide, ils sont ionisés et transformés en dérivé actif se liant de façon covalente à l'ATPase. La reprise de l'activité enzymatique de la pompe nécessite la synthèse d'une nouvelle ATPase. Leur action antisécrétoire est, par conséquent, puissante et prolongée. Il s'agit de l'oméprazole, du lansoprazole et du pantoprazole.

L'analogue des prostaglandines E. — Le misoprostol, analogue des prostaglandines naturelles de la série E1, possède un effet antisécrétoire et cytoprotecteur sur les cellules

de la muqueuse gastro-duodénale en inhibant, par l'activation des récepteurs aux prostaglandines, la synthèse d'AMP cyclique et la libération des ions H^+ , et en stimulant la production du mucus et la sécrétion de bicarbonates.

► Topiques gastro-duodénaux

Ces thérapeutiques agissent localement au niveau de la muqueuse gastrique par des mécanismes différents. Certains sont utilisés en traitement adjuvant.

Topiques antiulcéreux. — C'est le cas du sucralfate qui est un sel d'aluminium de sucrose octo-sulfate. Il agit localement sur l'ulcération par un effet protecteur et topique en renforçant les défenses de la muqueuse, sans effet antisécrétoire ou antiacide. Sous l'effet du pH acide, il se transforme en une substance visqueuse et adhésive, se fixe par des liaisons ioniques sur les protéines, constituant le cratère ulcéreux et les berges de l'ulcération. De plus, par une action irritante modérée, il stimule la synthèse des prostaglandines endogènes gastriques. Il assure de cette façon une protection de la lésion vis-à-vis du contenu gastrique et favorise ainsi la cicatrisation spontanée.

Topiques antiacides. — Ils seront utilisés comme médicaments adjuvants des autres thérapeutiques antiulcéreux.

ses. Ils agissent localement grâce à la présence d'aluminium, de magnésium et/ou de calcium (hydroxyde ou phosphate) qui diminuent l'acidité gastrique par capacité tampon et neutralisation de l'HCl.

Topiques pansements. — Ils seront utilisés comme médications adjuvantes des autres thérapeutiques antiulcéreuses. Ils agissent localement et sont doués d'un pouvoir protecteur purement physique, consistant en une sorte de pansement couvrant et adsorbant, protégeant ainsi la muqueuse des différentes agressions. Certains topiques pansements possèdent des propriétés antiacides.

► Antibiotiques efficaces sur *Helicobacter pylori*

L'éradication d'HP peut être obtenue avec un taux de réussite élevé mais variable (entre 70 et 90 %) en associant certains antisécrétoires et certains antibiotiques. HP est sensible aux macrolides, pénicilline A et dérivés imidazolés en action synergique.

On peut ainsi associer :

- clarithromycine et amoxicilline ou imidazolés (métro-nidazole ou tinidazole) à l'oméprazole ou lansoprazole ou pantoprazole ou ésoméprazole ;
- clarithromycine et métronidazole ou tinidazole, ou clarithromycine et tétracycline à la ranitidine.

Des résistances bactériennes ont été observées pour la clarithromycine, les dérivés imidazolés et les tétracyclines.

Relation structure-activité

Antihistaminiques H₂. — La cimétidine est caractérisée par la présence dans sa structure chimique d'un noyau imidazole comme l'histamine, ligand endogène des récepteurs H₂ de la muqueuse gastrique. Cependant, ce noyau imidazole ne s'est pas révélé indispensable au blocage des récepteurs H₂ et il est remplacé par un noyau furane dans la structure de la ranitidine qui est mieux tolérée. Enfin, une nouvelle modification moléculaire a conduit au développement de la famotidine et de la nizatidine, par la substitution du noyau imidazole par un noyau thiazole.

Inhibiteurs de la pompe à protons. — Ces molécules sont des benzimidazoles substituées, comportant également un noyau pyridine. La cellule pariétale gastrique possédant un site de fixation privilégié pour les bases faibles, ces benzimidazoles pénètrent de façon élective dans la cellule pariétale après activation en sulfonamides qui réagissent avec le groupement thiol de l'H⁺/K⁺ ATPase membranaire.

Misoprostol. — C'est un analogue structural de synthèse de la prostaglandine naturelle de la série E₁. La modification structurale permet d'éviter la fragilité de la molécule et les effets indésirables des prostaglandines en agissant par l'intermédiaire de son métabolite acide.

Sucralfate. — C'est un sel complexe basique d'aluminium et de sulfate acide de saccharose subissant une polymérisation après solubilisation et formant un poly-anion de sucralfate visqueux et adhésif. Il développe une liaison

électromagnétique sélective sur les protéines du cratère et des berges de l'ulcère.

Antiacides. — Les préparations antiacides se composent de différents sels minéraux présentant des mécanismes antiacides variés. Ainsi, on peut citer l'activité de neutralisation (variation du pH), la capacité tampon (nombre de mmol d'acide fort ou de base forte nécessaire pour faire varier le pH d'environ 0,1 unité pH), la captation des ions H⁺ (échange ou absorption).

Pharmacocinétique

► Antihistaminiques H₂

Absorption : rapide avec une biodisponibilité variable (50 à 90 %) qui augmente avec les formes effervescentes. La ranitidine subit un effet de premier passage hépatique. L'absorption ne dépend pas de la prise concomitante d'aliments.

Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme : faible et hépatique, donnant des dérivés sulfoxydes inactifs.

Élimination : urinaire, 70 % sous la forme inchangée.

Demi-vie : courte, 2 heures pour la ranitidine (augmente chez le sujet âgé par diminution de la filtration glomérulaire) et la cimétidine, 1 à 6 heures pour la nizatidine, 3 heures pour la famotidine.

La cimétidine et la ranitidine passent dans le lait et traversent la barrière placentaire.

► Inhibiteurs de la pompe à protons

Ils sont détruits en milieu acide, leur administration *per os* se fait sous forme gastrorésistante.

Absorption : intestinale, rapide (3 heures), biodisponibilité faible, augmentant avec la répétition des prises, non modifiée par la prise d'aliments.

Distribution : liaison aux protéines plasmatiques 95 %.

Métabolisme : biotransformation hépatique importante en dérivés inactifs.

Élimination : urinaire et biliaire.

Demi-vie courte : 1 à 5 heures pour le lansoprazole, 30 à 60 min pour l'oméprazole, mais durée d'action prolongée (> 24 heures).

► Misoprostol

La résorption digestive est rapide (30 minutes). Il est métabolisé rapidement et totalement par désésterification en métabolite actif avec une demi-vie de 90 minutes. L'élimination se fait par voie urinaire (70 %) et fécale (15 %).

► Sucralfate

Quatre-vingt-dix-huit pour cent du produit ingéré transitent dans le tube digestif et sont éliminés dans les selles. La faible proportion résorbée est éliminée en 3 jours par voie urinaire.

► **Antiacides**

Ils ne subissent pas de résorption. L'effet antiacide est rapide et bref (30 à 60 min). Ils n'ont pas d'effets antisécrétoires.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

La mise en place d'un traitement antiulcéreux repose d'une part sur des critères cliniques (symptomatologie typique) et paracliniques (endoscopie digestive haute), et d'autre part, sur la présence d'*Helicobacter pylori*. La qualité du diagnostic représente un élément essentiel du bon usage des antiulcéreux. Ainsi, les gastro-entérologues recommandent de pratiquer une fibroscopie œso-gastro-duodénale devant toute symptomatologie évoquant un ulcère, et de réserver les antiulcéreux au traitement des seuls ulcères endoscopiquement confirmés.

Quelle que soit la situation, la prise en charge médicale de la maladie ulcéreuse passe inéluctablement par une information précise du patient sur l'observance de son traitement et sur des règles hygiéno-diététiques fondamentales.

TRAITEMENT DE L'ULCÈRE GASTRIQUE ET DE L'ULCÈRE DUODÉNAL ÉVOLUTIFS

Le traitement de l'UG et de l'UD évolutifs repose sur le traitement d'attaque de la maladie ulcéreuse. Ce traitement est mis en place devant une symptomatologie typique et la preuve endoscopique de lésions macroscopiques au niveau de la muqueuse gastro-duodénale, chez des patients HP négatifs ou chez lesquels la recherche et/ou l'éradication d'HP n'ont pas été possibles. Chez ces patients, l'objectif du traitement est d'abord la cicatrisation, puis la prévention des récidives. Les thérapeutiques antiulcéreuses classiques ont toutes fait la preuve de leur supériorité par rapport au placebo dans le traitement (cicatrisation endoscopique jugée à la phase aiguë et prévention des récidives) de la maladie ulcéreuse évolutive. Dans le traitement des ulcères sans HP ou sans éradication, un seul antiulcéreux doit être prescrit.

► **Antihistaminiques H2**

L'efficacité a été évaluée par le taux de cicatrisation et la disparition de la douleur comparable pour tous les anti-H2. La cicatrisation endoscopique est de :

- 60-80 % après 4 semaines ;
- 90-95 % après 6-8 semaines.

La dose quotidienne est à administrer en une seule prise le soir au coucher ou au dîner ou en 2 prises égales matin et soir :

- ranitidine : 300 mg/j ;
- cimétidine : 800 mg/j ;
- famotidine : 40 mg/j ;
- nizatidine : 300 mg/j.

La durée du traitement est en général de 4 (pour un ulcère duodénal) à 6 semaines (pour un ulcère gastrique). Elle sera aussi fonction de la sévérité de l'ulcération.

► **Inhibiteurs de la pompe à protons**

L'efficacité en terme de cicatrisation est supérieure aux anti-H2. La cicatrisation endoscopique est de 90-95 % après 4-6 semaines (fonction de la localisation de l'ulcération et de la durée du traitement).

La dose quotidienne est à administrer en une seule prise, le matin (de préférence) ou le soir :

- oméprazole : 20 mg/j ;
- lansoprazole : 30 mg/j ;
- pantoprazole : 40 mg/j (avant ou pendant le petit-déjeuner) ;
- rabéprazole : 20 mg/j (de préférence le matin) ;
- ésoméprazole : 40 mg/j.

La durée du traitement est en général de 4 semaines dans l'ulcère duodénal évolutif sans HP et de 4 à 6-8 semaines dans l'ulcère gastrique évolutif sans HP.

► **Analogues de prostaglandines**

La cicatrisation endoscopique a été évaluée dans 65 % des cas après un traitement de 4 semaines.

La dose quotidienne est à administrer en 4 prises pour le misoprostol, soit 200 µg 4 fois par jour après les 3 principaux repas et au coucher, soit 800 µg/j. Elle peut également être répartie en 2 prises égales matin et soir dans le cas d'ulcère duodénal évolutif sans HP.

La durée du traitement est en général de 4 à 8 semaines. Dans le traitement d'attaque, le misoprostol n'est plus utilisé en première intention en raison d'une mauvaise tolérance digestive (diarrhées) des doses antisécrétoires.

► **Sucralfate**

Son efficacité est comparable à celui des anti-H2. La cicatrisation endoscopique est de 75 % après 4 semaines et de 85-90 % après 6-8 semaines.

La dose quotidienne est de 4 g/j à administrer, soit en 4 prises par jour, soit en 2 prises par jour, à distance des repas (30-60 minutes avant ou 2 heures après). La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.

► **Antiacides**

Les spécialités topiques antiacides ont uniquement une action antalgique sur les douleurs liées aux affections gastro-duodénales et seront utilisées en association avec des antisécrétoires.

TRAITEMENT DE L'ULCÈRE GASTRIQUE, DE L'ULCÈRE DUODÉNAL ÉVOLUTIFS ET ÉRADICATION D'*HELICOBACTER PYLORI*

Dans ces situations, l'attitude thérapeutique, dont l'objectif est l'éradication d'HP, repose sur les résultats positifs lors de sa recherche. Dans l'état actuel des connaissances,

plusieurs protocoles d'éradication d'HP ont été validés. Les différences entre ces trois protocoles reposent sur le taux de réussite, les thérapeutiques utilisées et la durée du traitement. Les taux d'éradication obtenus initialement en France approchent 70 à 80 %, voire inférieurs en pratique courante. Des variations importantes sont observées selon les pays en raison des différences dans la prévalence des sujets séropositifs à HP, de l'observance au traitement et des résistances aux antibiotiques. En cas de présence d'HP, le traitement se divise en une phase d'éradication du germe suivie d'une phase de finalisation de la cicatrisation de l'ulcère.

La phase d'éradication repose actuellement sur une trithérapie associant un antisécrétoire et deux antibiotiques. Le rôle de l'antisécrétoire est de permettre une bonne assimilation des antibiotiques. Plusieurs schémas sont possibles :

- IPP à double dose en 2 prises pendant 7 jours voire 14 jours, soit 20 mg d'oméprazole matin et soir ou 30 mg de lansoprazole matin et soir ou 40 mg de pantoprazole matin et soir ou encore 20 mg de rabéprazole matin et soir, ou enfin 20 mg d'ésoméprazole matin et soir en association à 2 antibiotiques :

- clarithromycine (500 mg matin et soir, *Naxy, Zéclar*) + amoxicilline (1 g matin et soir, *Clamoxyl*),

(première intention) ou

- clarithromycine (500 mg matin et soir, *Naxy, Zeclar*) + métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir, *Flagyl, Fasiqyne*) si contre-indication aux bêta-lactamines,

ou

- amoxicilline (1 g matin et soir, *Clamoxyl*) + métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir, *Flagyl, Fasiqyne*) si contre-indication à la clarithromycine ou en cas d'échec du traitement initial.

l'usage d'un anti-H2 (ranitidine) à double dose, en deux prises, pendant 14 jours, soit 300 mg matin et soir, n'est plus recommandé et reste réservé en cas de contre-indication et/ou d'allergie aux IPP, ce qui est exceptionnel, dans ce cas, en association à deux antibiotiques :

- clarithromycine (500 mg matin et soir) + métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir),

ou

- clarithromycine (500 mg matin et soir) + tétracycline (1 g matin et soir).

En cas d'ulcère duodénal non compliqué, seule une trithérapie pendant 7 à 14 jours est recommandée.

En cas d'ulcère duodénal compliqué ou d'ulcère gastrique non compliqué ou compliqué, une phase de finalisation est recommandée en utilisant l'IPP seul à la posologie usuelle sur une durée variant de 4 à 6 semaines :

- 20 mg oméprazole ou 30 mg lansoprazole ;
- ou 40 mg pantoprazole ou 20 mg rabéprazole par jour ou 40 mg ésoméprazole en une prise pendant 4 semaines dans l'ulcère duodénal ou pendant 6 semaines dans l'ulcère gastrique ;

NB : l'usage d'un anti-H2, 300 mg ranitidine par jour en une prise pendant 4 semaines dans l'ulcère duodénal ou

pendant 6 semaines dans l'ulcère gastrique n'est plus recommandé sauf en cas de contre-indication aux IPP.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN ET PRÉVENTION DES RÉCIDIVES

La maladie ulcéreuse, qu'elle soit gastrique ou duodénale, se caractérise par sa capacité à récidiver. Durant la première année suivant la cicatrisation de la première poussée ulcéreuse, plus de la moitié des malades vont récidiver. Cette proportion est considérablement diminuée après un traitement d'éradication d'HP chez un patient porteur, confirmant l'implication de la bactérie dans la genèse et les récidives de cette affection.

Ainsi, un traitement d'entretien visant à prévenir les récidives sera proposé chez des patients non porteurs d'HP et récidivants, chez des patients pour lesquels l'éradication d'HP n'a pas été possible ou a conduit à un échec (résistance, intolérance).

Le traitement d'entretien repose sur l'utilisation du sucralfate, des anti-H2 ou des IPP (oméprazole ou lansoprazole), qui ont tous démontrés, *versus* placebo ou médicament de référence, leur efficacité dans la réduction des récidives ulcéreuses. Ils possèdent une AMM dans cette indication. Leur efficacité est globalement identique (2/3 des malades ne récidivent pas sous traitement d'entretien). Actuellement, leur utilisation dans cette indication pose le problème de la durée du traitement préventif (1 an, 5 ans ou toute la vie ?), les rechutes réapparaissant dès la fin du traitement préventif.

En première intention, la préférence actuelle va au sucralfate et aux anti-H2, ayant le plus grand recul d'utilisation (rapport bénéfices/risques) :

- sucralfate : 1 g matin (au réveil) et soir (au coucher) ou 2 g 2 heures après le repas du soir ;
- anti-H2 : la moitié de la dose d'attaque, en prise unique le soir au coucher, soit :
 - ranitidine : 150 mg/j,
 - cimétidine : 400 mg/j,
 - famotidine : 20 mg/j,
 - nizatidine : 150 mg/j.

Les IPP pourront être utilisés selon la situation en première ou deuxième intention après échec d'un traitement d'entretien par les anti-H2 :

- oméprazole : 10 mg/j ou 20 mg/j ;
- lansoprazole : 15 mg/j, ou pantoprazole 20 mg/j ou rabéprazole 10 mg/j ou ésoméprazole 20 mg/j.

TRAITEMENT DE L'ULCÈRE DE STRESS ET DES HÉMORRAGIES

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la prise en charge de l'ulcère de stress et des hémorragies de la maladie ulcéreuse. La thérapeutique habituelle repose sur l'utilisation de médicaments ayant reçu l'AMM.

Ulcère de stress. — Les anti-H2 (ranitidine, cimétidine) sont prescrits aux doses usuelles. D'autre part, il n'existe pas actuellement de consensus sur la conduite à tenir en prévention des ulcères de stress.

Hémorragies de la maladie ulcéreuse. — Les anti-H2 par voie injectable (perfusion continue ou IV lente) accompagnent l'essentiel de la prise en charge qui repose sur :

- la réanimation : transfusion sanguine, remplissage vasculaire, sonde gastrique permettant l'évacuation du sang intragastrique et instillation de liquide hémostatique (association *Thrombase-Phosphalugel*) permettant un contrôle de l'hémorragie digestive dans 50 à 70 % des cas ;

et

- la sclérose endoscopique (hémostase par injection sclérosante sous-ulcéreuse) ;

ou

- le traitement chirurgical des formes avec érosion vasculaire.

Les formes injectables d'antisécrétoires (anti-H2, oméprazole, pantoprazole) seront utilisées lorsque la voie orale est impossible.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION DES LÉSIONS INDUITES PAR LES AINS

Actuellement, le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires repose soit sur le misoprostol utilisé à 800 µg/j en 4 prises pendant 4 à 8 semaines, soit sur l'oméprazole utilisé à 20 mg/j pendant 4 à 8 semaines. Le lansoprazole est également indiqué dans cette situation à raison de 30 mg/j. Aucune différence n'est observée en terme d'efficacité entre ces trois traitements, mais il y a moins d'événements indésirables avec l'oméprazole. La prévention des lésions induites par les AINS quant à elle, repose soit sur le misoprostol utilisé à 400 µg/j en 2 prises ou 4 prises, soit sur l'oméprazole à raison de 20 mg/j en une prise. La durée du traitement antisécrétoire est fonction de la durée du traitement anti-inflammatoire. Cette prévention s'impose chez les patients à risques tels que personnes âgées de plus de 65 ans, antécédents d'UGD, intolérance aux AINS chez lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. Chez ces patients, il est possible d'utiliser un anti-inflammatoire *Artotec* associant le diclofénac (50 mg) et le misoprostol (200 µg).

TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Le syndrome de Zollinger-Ellison doit être pris en charge par des antisécrétoires à doses élevées (anti-H2 et IPP). Le traitement de référence fait appel aux IPP (lansoprazole, oméprazole, rabéprazole) à la dose initiale de 60 mg/j en une prise quotidienne, puis si nécessaire en 2 prises par jour au-delà de cette dose.

Les anti-H2 peuvent être également utilisés en 4 à 6 prises/j :

- ranitidine : de 600 mg/j à 1 200 mg/j ;
- cimétidine : de 800 mg/j à 1 600 mg/j ;
- famotidine : de 80 mg/j à 480 mg/j.

TRAITEMENT DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Par définition, la maladie ulcéreuse reste moins fréquente chez le nourrisson et l'enfant en bas âge que chez l'adulte. Ainsi, l'innocuité et la tolérance des antiulcéreux dans cette population ne sont pas établies par manque d'étude et de recul d'utilisation.

Chez l'enfant, la cimétidine peut être administrée par voie orale ou parentérale à la dose de 20 à 25 mg/kg/jour en 4 à 6 prises pendant 4 à 8 semaines ; de même chez le nourrisson de moins d'un an, elle peut être utilisée à la dose de 20 mg/kg/jour en 4 à 6 prises pendant 4 à 8 semaines. Chez le nouveau-né, la dose recommandée par voie parentérale est de 10 à 15 mg/kg/jour pendant 1 à 7 jours, puis relais par voie orale.

Chez le grand enfant et l'adolescent, les anti-H2 peuvent être utilisés par voie orale à raison de 20 à 40 mg/kg/j en 2 à 4 fois pour la cimétidine (maxi : 2,4 g/j) ou 2 à 6 mg/kg/j en 2 fois pour la ranitidine (maxi : 300 mg/j) (Weber, 1994).

L'oméprazole sera utilisé chez l'adolescent pour les ulcères réfractaires aux anti-H2 à la posologie de 20 à 40 mg/j en une fois. Chez l'enfant, les indications et la posologie restent à préciser.

Les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium peuvent être utilisés en suspension à raison de 0,5 mL/kg/dose, 4 à 5 fois par jour après les repas et au coucher.

Les indications et les posologies du sucralfate dans cette situation n'ont pas été établies.

TRAITEMENT DE LA FEMME ENCEINTE

La plupart des antiulcéreux n'a pas fait l'objet d'étude d'innocuité spécifique dans cette situation physiologique. Si un traitement est indispensable, il conviendra de le mener avec précaution et sous surveillance en choisissant les médicaments pour lesquels le recul est le plus grand. La prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse chez la femme enceinte repose donc sur l'utilisation préférentielle des anti-H2 (cimétidine et ranitidine) aux posologies usuelles, bien que leur innocuité n'ait pas été établie. En cas d'absolue nécessité, ils peuvent être utilisés au cours du premier trimestre. Pour les autres trimestres, aucune donnée ne permet d'affirmer leur innocuité. De même, l'utilisation du sucralfate n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte, ainsi que les topiques antiacides à condition de ne pas prolonger leur administration.

Il convient par prudence de déconseiller les IPP par manque de recul et d'étude.

Par contre, l'utilisation du misoprostol est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte, ainsi que chez la

femme en période d'activité génitale sans contraception efficace en raison de ses propriétés abortives.

TRAITEMENT DE LA FEMME ALLAITANTE

En dehors du sucralfate et des topiques antiacides, la plupart des antiulcéreux passe dans le lait maternel. Par conséquent, leur utilisation est déconseillée (anti-H2) voire contre-indiquée (IPP) pendant l'allaitement.

TRAITEMENT DE LA PERSONNE ÂGÉE

La prise en charge de la maladie ulcéreuse chez la personne âgée nécessite de prendre en considération les modifications pharmacocinétiques potentielles des antiulcéreux liées à une insuffisance hépatique et/ou rénale possible. L'adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance hépatocellulaire et d'insuffisance rénale sévères (fonction de la clairance à la créatinine) dans le cas des anti-H2. Le risque d'apparition d'état confusionnel et de bradycardie sinusale est plus important.

Pour les IPP, aucune adaptation de posologie n'est recommandée, et pour le misoprostol, il faudra surveiller l'apparition d'une éventuelle hypotension. Le sucralfate et les antiacides à base d'aluminium peuvent entraîner une constipation. Il conviendra de les utiliser avec prudence chez la personne âgée (à dose minimale) et d'assurer une bonne hydratation.

Il faudra diminuer les posologies chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine.

Pour la ranitidine et nizatidine :

- Clcr < 50 mL/min : 150 mg/24 heures ;
- Clcr < 20 mL/min : 150 mg/48 heures.

Pour la cimétidine :

- Clcr < 50 mL/min : 200 mg/6 heures ;
- Clcr < 30 mL/min : 200 mg/8 heures ;
- Clcr < 15 mL/min : 200 mg/12 heures.

Pour la famotidine : Clcr < 30 mL/min : 20 mg/j maxi.

Il faudra interrompre le traitement chez l'insuffisant rénal en cas d'état confusionnel ou de bradycardie sinusale et adapter les posologies en cas d'insuffisance hépatocellulaire : 600 mg/j maxi pour la cimétidine.

Pour les IPP, il n'y a pas lieu d'adapter les posologies en fonction d'un terrain pathologique particulier. L'élimination des métabolites des IPP est liée à la clairance de la créatinine. Cependant, ces métabolites étant, en pratique, inactifs, aucune modification des posologies n'est à apporter chez l'insuffisant rénal. De même, pour l'insuffisance hépatique qui provoque une augmentation de la biodisponibilité par diminution de l'effet de premier passage hépatique, l'absence d'accumulation sanguine ne nécessite pas de réduction des posologies.

► Associations médicamenteuses

Une adaptation posologique est parfois nécessaire lors d'une association médicamenteuse avec certains antiulcéreux.

• Antihistaminiques H2

Il conviendra de décaler leur prise d'au moins 2 heures avec les topiques antiacides gastro-duodénaux afin d'éviter une diminution de leur résorption.

• Cimétidine

Par ses effets inhibiteurs enzymatiques, de nombreuses associations médicamenteuses peuvent nécessiter une surveillance particulière. Les interactions médicamenteuses dans ce cas sont de niveau « précautions d'emploi » : antivitamines K, théophylline, ciclosporine, β -bloquants, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, carbamazépine, carmustine, dihydropyridines, diltiazem, lidocaïne, clozapine et moclobémide.

• Inhibiteurs de la pompe à protons

Il conviendra de décaler leur prise d'au moins 2 heures avec les topiques antiacides gastro-duodénaux afin d'éviter une diminution de leur résorption. Seul le lanzoprazole par effet inducteur enzymatique peut entraîner des interactions de niveau « précaution d'emploi » nécessitant une surveillance avec : théophylline, antivitamines K, contraceptifs oraux, phénytoïne.

• Misoprostol

Il conviendra de décaler les doses de 2 heures avec les topiques antiacides. L'association avec le kétoconazole est à surveiller par diminution de sa résorption digestive.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Comme nous l'avons vu dans les « Critères de choix thérapeutique » (p. 222), les posologies et la durée du traitement varient essentiellement en fonction du résultat du diagnostic permettant d'évaluer le profil exact de la maladie ulcéreuse. Force est de constater que la réussite du traitement passe en grande partie par une bonne observance des posologies et de la durée du traitement quelle que soit la situation.

Ces données ont été indiquées dans les critères de choix thérapeutiques pour chaque situation. La bonne observance passe par le contrôle des effets indésirables lorsque cela est possible, que ce soit pour les antiulcéreux ou les antibiotiques.

Adaptation posologique

► Situations pathologiques

L'adaptation des posologies est nécessaire pour les anti-H2 en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

• **Sucralfate**

Il nécessite un intervalle de 2 heures au moins avec tous les médicaments à faible marge thérapeutique : digoxine, théophylline, antivitaminas K, antiépileptiques et par prudence avec tout médicament associé pour éviter une diminution de leur résorption digestive.

• **Antiacides**

Il est nécessaire de respecter un intervalle de 2 heures entre les prises d'antiacides et de tous les autres médicaments associés. Les antiacides peuvent modifier l'ionisation des autres médicaments entraînant une variation quantitative de la forme résorbée. Les conséquences cliniques sont observées surtout pour les médicaments à faible marge thérapeutique et les antibiotiques.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

La voie d'administration préférentielle des médicaments antiulcéreux reste la voie orale. La voie injectable n'ayant pas fait la preuve d'une efficacité supérieure doit être réservée à la prise en charge des situations d'urgence (hémorragies) et des patients ne pouvant déglutir. Toutes les thérapeutiques doivent être avalées avec un grand verre d'eau sans être croquées. Les formes effervescentes des anti-H2 doivent être dissoutes au préalable dans un volume d'eau suffisant, de même que les sachets pour le sucralfate et les antiacides.

Antihistaminiques H2. — Il est recommandé de les prendre le soir au coucher en une prise pour inhiber la sécrétion acide nocturne. Cependant, il est possible de les utiliser en 2 prises, matin et soir.

Inhibiteurs de la pompe à protons. — La prise unique est de règle, le matin de préférence, en dehors des repas.

Sucralfate. — Il est recommandé de prendre ce médicament à distance des repas, soit 1 heure avant ou 2 heures après.

Antiacides et topiques antiacides. — Ils possèdent un pouvoir tampon. Il est donc inutile de les administrer au moment des repas en raison du pouvoir tampon propre des aliments. Pour optimiser leur efficacité, il convient de les prendre 90 minutes après le début de chaque repas et au coucher. Il est possible, si besoin, d'ajouter des prises supplémentaires à la demande en fonction des douleurs, soit 4 à 7 prises par jour.

La posologie moyenne des sels d'aluminium est de 2,5 g à 9 g par jour à répartir en 3 prises et celle des dérivés du magnésium est de 3 g par jour à répartir en 3 prises.

La voie parentérale est utilisée dans des situations où la voie orale n'est pas possible :

- l'oméprazole (40 mg, réservé aux hôpitaux) est à reconstituer avec du glucose 5 % ou du NaCl 0,9 % et à administrer en perfusion IV lente de 20 à 30 minutes au débit maximum de 4 mL/min sans dépasser 40 mg/jour car il existe des risques de troubles neurosensoriels (surdité et cécité) à doses fortes. Le pantoprazole et l'ésoméprazole sont également disponibles en forme injectable ;

- la cimétidine sera utilisée de préférence en perfusion continue à la pompe (débit < 75 mg/heure) ou en perfusion discontinue de 2 heures, 4 à 5 fois par jour (< 150 mg/heure) en utilisant des ampoules de 2 mL dosées à 200 mg. L'injection IV lente est possible en 2 minutes au moins. La dilution d'une ampoule doit être réalisée dans 20 mL de NaCl 0,9 % ou de glucose isotonique. La voie parentérale sera évitée chez les patients présentant une cardiopathie. Il existe une incompatibilité physico-chimique entre le pentobarbital et la cimétidine ;
- la ranitidine peut être utilisée par voie IM ou IV lente à raison d'une ampoule de 2 mL à 50 mg, 1 à 4 fois par jour, ou en perfusion IV à raison de 0,125 à 0,25 mg/kg/heure ;
- la famotidine en flacon de 20 mg (réservé aux hôpitaux) est à reconstituer avec 5 mL d'eau PPI et à administrer par voie IV en 2 min à raison de 20 mg, 2 fois/jour ;
- la nizatidine en ampoule de 4 mL à 100 mg (réservé aux hôpitaux) est utilisée en perfusion IV continue (10 mg/heure) ou discontinue (100 mg en 15 minutes, 3 fois par jour) sans dépasser 480 mg/jour.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

Il conviendra toujours avant l'utilisation des antisécrétoires (anti-H2, IPP, misoprostol) de vérifier par biopsie le caractère bénin des lésions dans les ulcères gastriques et de ne jamais arrêter brutalement le traitement en cas d'utilisation à posologie forte (effet rebond). D'autre part, chez l'animal, ont été observées une prolifération bactérienne pouvant entraîner une infection, ainsi qu'une augmentation des nitrosamines cancérigènes et de la sécrétion de gastrine pouvant favoriser l'apparition de tumeurs carcinoïdes. Ces effets restent hypothétiques chez l'homme.

► Respect des contre-indications

Comme pour tous médicaments, une intolérance liée à une hypersensibilité est possible avec les antiulcéreux et doit entraîner l'arrêt du médicament concerné.

Antiacides à base d'aluminium. — Ils ne seront pas administrés chez l'insuffisant rénal chronique sévère en traitement prolongé.

Sucralfate. — Il est à éviter chez l'insuffisant rénal chronique en raison des risques d'encéphalopathie par accumulation d'aluminium et en cas d'hypophosphatémie (fixation de l'aluminium sur les phosphates alimentaires).

Antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons. — Ils ne seront pas administrés en cas d'allaitement et d'hypersensibilité.

Misoprostol. — Il ne sera pas administré chez la femme en période d'activité génitale sans contraception efficace, de grossesse, d'allaitement et d'hypersensibilité au produit.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Il existe avec les antiulcéreux peu d'interactions médicamenteuses à risque majeur. Elles sont essentiellement de niveau « association déconseillée ».

Antihistaminiques H2. — Seule la cimétidine par ses effets inhibiteurs enzymatiques est capable de modifier l'activité de la phénytoïne et de la tacrine.

Antiacides. — Ils peuvent modifier la résorption de nombreux médicaments, en particulier les quinidiniques en entraînant un risque de surdosage.

Prévention des effets indésirables

La grande majorité des médicaments antiulcéreux sont dans l'ensemble bien tolérés et les effets indésirables observés restent mineurs. Cependant, quelques cas particuliers peuvent être présentés.

► Antihistaminiques H2

Ils sont en général très bien tolérés. Il est possible d'observer des troubles digestifs mineurs (constipation ou diarrhée, nausées), éruptions cutanées, céphalées, vertiges, élévation des transaminases, des troubles hématologiques, une bradycardie sinusale. Ces effets indésirables sont le plus souvent transitoires et exceptionnels. Pour la cimétidine, des syndromes confusionnels et des effets antiandrogéniques ont été décrits, en particulier chez les personnes âgées. Il est possible de la remplacer par un autre anti-H2. Il faudra tenir compte de l'apport en sodium pour les formes effervescentes.

► Inhibiteurs de la pompe à protons

Les troubles les plus fréquents sont en général transitoires, en début de traitement : nausées, vomissements, flatulences, céphalées et vertiges. Plus rarement, une réaction cutanée allergique peut être observée. Enfin, des troubles hématologiques, antiandrogéniques et un syndrome confusionnel ont été décrits de façon exceptionnelle.

► Sucralfate

Contenant de l'aluminium, il peut entraîner une constipation limitée par une bonne hydratation, ainsi qu'une déplétion phosphorée par captage des phosphates alimentaires. Une administration prolongée à dose élevée chez des sujets en insuffisance rénale chronique est à éviter (risque d'encéphalopathie par accumulation).

► Misoprostol

Il ne sera prescrit chez la femme en âge de procréer que sous contraception efficace. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent, dose-dépendant et transitoire. Elle nécessite parfois l'arrêt du traitement. Le passage dans le lait n'a pas été étudié. Il conviendra d'utiliser le misoprostol avec prudence chez des patients pouvant présenter des complications lors d'une hypotension (personnes âgées). Des effets indésirables classiques et mineurs tels que nausées, vomissements, céphalées, vertiges s'observent rarement.

► Antiacides

À base d'aluminium, ils peuvent entraîner une encéphalopathie aluminique aux posologies élevées chez les insuffisants rénaux en hémodialyse ; dans ce cas, il convient de surveiller l'aluminémie ($< 40 \mu\text{g/mL}$) et la concentration de l'eau pour hémodialyse en aluminium ($< 15 \mu\text{g/mL}$). Avec l'hydroxyde d'aluminium, le risque de déplétion phosphorée par captage des phosphates alimentaires existe. Il peut être évité en respectant les doses maximales et en limitant la durée d'utilisation. Ce risque n'existe pas avec le phosphate d'aluminium. Cependant, le phosphate d'aluminium possède un effet constipant, nécessitant une bonne hydratation surtout chez les sujets âgés ou alités.

Les sels de magnésium possèdent un effet laxatif par rétention d'eau entraînant parfois une diarrhée que l'on peut annuler en association avec les sels d'aluminium.

CONSEILS AU PATIENT

La maladie ulcéreuse est une maladie évolutive dont il faut éviter les récurrences, ces dernières pouvant conduire à des complications sérieuses. L'éradication d'HP permet de réduire de façon très significative les rechutes. Pour cela, il convient de préciser l'importance du traitement au patient qui doit considérer sa maladie comme une infection. Il doit, par conséquent, respecter les conditions de ce traitement afin, non seulement, d'éviter les crises douloureuses mais aussi les problèmes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

La cause principale d'échec de l'éradication d'HP repose sur une mauvaise compliance au traitement, non seulement, antibiotique mais également antisécrétoire. Une des principales causes de non-observance est l'apparition d'effets indésirables. Il convient donc d'informer le patient des éventuels effets indésirables afin de prévenir l'arrêt du traitement au bout de 2 à 3 jours. Rappelons que la mauvaise observance d'un traitement antibiotique est responsable de l'émergence des résistances bactériennes. Les antisécrétoires (oméprazole, lansoprazole et ranitidine) permettent d'augmenter l'efficacité des antibiotiques.

Règles d'hygiène de vie

Aucun aliment n'est agressif sur la muqueuse gastrique par son acidité ou par une toxicité directe. L'idée répandue de déconseiller les épices, les graisses et les condiments ne repose sur aucune base scientifiquement démontrée.

Il est cependant raisonnable de conseiller une alimentation équilibrée, saine, fractionnée en 3 ou 4 repas correctement répartis dans la journée et d'éviter les périodes de jeûne prolongé.

Enfin, il convient également de suivre ces quelques recommandations :

- réduire au maximum la consommation de tabac, sinon ne pas fumer à jeun ;
- éviter les AINS antalgiques, préférer le paracétamol ;
- éviter définitivement les médicaments ulcérogènes contre-indiqués dans l'ulcère gastro-duodénal évolutif :

- AINS, aspirine, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, mucolytiques, bétahistine (*Serc*) ; dans certaines situations, les associer aux antisécrétoires ;
- assurer une bonne hydratation, si utilisation des antiacides.

Observance thérapeutique

Le pharmacien devra conseiller et veiller à la bonne observance des traitements quels qu'ils soient, et en particulier à ce que le patient :

- respecte la durée du traitement ;
- respecte les posologies et le rythme des prises ;
- évite l'automédication ;
- évite la prise d'antiacide et d'antisécrétoire sur de longues périodes ;
- décale la prise des antiacides de 2 heures avec les autres médicaments ;
- signale les effets indésirables ;
- n'arrête jamais brutalement un traitement antisécrétoire.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Ulcère gastro-duodéal

L'UGD est une maladie évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission, plus ou moins longues, et se caractérisant par l'interruption de la muqueuse et de la musculature. Le rôle d'*Helicobacter pylori* (HP) dans la genèse et les récides de cette pathologie est clairement établi actuellement.

Le syndrome ulcéreux classique est défini par une douleur à type de crampe, épigastrique, survenant après les repas, soulagée par l'alimentation et périodique dans le temps.

Le **traitement médicamenteux** de l'UGD repose sur l'utilisation des antisécrétoires associés ou non à des antibiotiques. Les objectifs de ce traitement sont :

- de soulager le syndrome douloureux ;
- d'accélérer la cicatrisation des ulcérations ;
- de diminuer le risque de complications (hémorragie, perforation) ;
- de limiter les récides par l'éradication d'HP.

Stratégie thérapeutique

Les critères de choix dépendent de la présence ou non d'HP.

Antisécrétoires. — Parmi ceux utilisés en première intention, on retiendra les antihistaminiques H2 (anti-H2) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pour lesquels la fréquence des effets indésirables est voisine. Ils présentent tous les deux une excellente sécurité d'emploi. Cependant, les IPP sont plus rapidement et plus souvent efficaces que les anti-H2 qui sont

insuffisants dans certaines circonstances (syndrome de Zollinger-Ellison).

Éradication d'*Helicobacter pylori*. — Elle repose sur une trithérapie par voie orale selon plusieurs protocoles validés dans lesquels on associe pendant 7 à 14 jours :

- un antisécrétoire à double dose (oméprazole 40 mg, lansoprazole 60 mg ou ranitidine 600 mg) ;
- et deux antibiotiques :
 - amoxicilline et clarithromycine ou imidazolé et clarithromycine avec les IPP ;
 - imidazolé et clarithromycine ou tétracycline et clarithromycine avec les anti-H2.

Puis, le traitement est suivi d'un antisécrétoire seul pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal, et pendant 5 semaines en cas d'ulcère gastrique.

Autres thérapeutiques. — Le sucralfate, le misoprostol et les antiacides peuvent également être utilisés.

Traitement d'entretien. — Il sera réservé au cas où la recherche d'HP est négative, en cas d'échec ou d'impossibilité de l'éradication. Il repose en général sur un traitement antisécrétoire à demi-dose.

Les thérapeutiques antiulcéreuses sont très souples d'utilisation. La cimetidine présente un profil d'effets indésirables et d'interaction médicamenteuse plus large. Le misoprostol entraîne des troubles digestifs fréquents. L'observance thérapeutique est de rigueur pour la réussite du traitement.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : ulcère duodénal chronique.

Monsieur A. n'a jamais eu d'ennui digestif ; il ne prend aucun médicament particulier et a un poids stable depuis 10 ans. Il ne prend pas de boissons alcoolisées mais fume chaque jour un paquet de cigarettes.

Dans sa famille, il n'y a pas d'antécédent notable. Il travaille comme attaché commercial dans une entreprise d'assurances, voyage souvent et mène une vie trépidante en assumant ses activités professionnelles, son rôle de chef de famille (3 enfants) et ses loisirs.

Il consulte pour des douleurs à type de torsion dans le creux épigastrique. Ces douleurs, éprouvées depuis trois semaines, surviennent en fin de matinée (vers 11 heures) et lui donnent l'impression d'avoir faim alors qu'il n'a pas changé ses habitudes alimentaires. Il suffit d'un biscuit ou simplement du début du repas suivant pour faire disparaître cette douleur. Celle-ci peut récidiver en fin d'après-midi et se calmer avec « un semblant de goûter ».

En l'interrogeant à nouveau, il reconnaît avoir présenté, il y a 2 ans, une douleur comparable, en fin de soirée, se calmant avec une tasse de tisane.

L'examen clinique de cet homme est normal. Il n'y a pas de masse palpable, simplement une gêne douloureuse à la pression appuyée de l'épigastre.

5. Chez ce patient, la recherche d'HP est positive. Quelle sera l'attitude thérapeutique de première intention ?

- a) Anti-H2 + IPP.
- b) IPP double dose.
- c) Antibiothérapie.
- d) Anti-H2 + 2 antibiotiques ;
- e) Misoprostol.
- f) IPP + 2 antibiotiques.

6. Quels sont les inconvénients de ce traitement ?

7. Comment vérifie-t-on l'éradication d'HP ?

- a) Sérologie.
- b) Test respiratoire à l'urée marquée (*breath-test*).
- c) Méthode bactériologique.
- d) Test à l'uréase (CLO-test).
- e) Méthode anatomo-pathologique.

Six mois après ce premier traitement, le patient se plaint à nouveau de douleurs épigastriques.

8. Quelles sont les attitudes diagnostiques et thérapeutiques à prendre ?

QUESTIONS

- 1. Parmi les éléments cliniques exposés dans ce cas, quels sont ceux qui orientent le diagnostic ?**
- 2. Quelle sera la démarche diagnostique de première intention complémentaire ?**
 - a) Radiographie.
 - b) Transit baryté œso-gastro-duodénal.
 - c) Fibroscopie œso-gastro-duodénale.
 - d) PH-métrie.
 - e) CLO-test.
 - f) Échographie.
- 3. Au cours d'une endoscopie, une biopsie est réalisée : dans quel but ?**
- 4. Quelle sera la méthode la plus rapide pour rechercher *Helicobacter pylori* ?**
 - a) Sérologie.
 - b) Test respiratoire à l'urée marquée (*breath-test*).
 - c) Méthode bactériologique.
 - d) Test à l'uréase (CLO-test).
 - e) Méthode anatomo-pathologique.

RÉPONSES

- 1.** L'examen clinique montre chez ce patient une symptomatologie typique d'ulcère gastro-duodénal :
 - douleur épigastrique ;
 - depuis trois semaines ;
 - à type de torsion ;
 - en postprandial semi-tardive ;
 - sensation de faim ;
 - calmée par l'alimentation ;
 - récidivante.
- 2. c)**

L'examen complémentaire de première intention est la fibroscopie ou endoscopie digestive haute, où le patient devra se présenter à jeun au moins 6 heures avant ; cet examen consiste à introduire par la bouche ou par le nez une fibre optique chez le patient en décubitus latéral. La fibroscopie, qui utilise la vidéo, permet de visualiser le tube digestif de l'œsophage jusqu'au bulbe du duodénum. Il convient de rassurer le patient sur cet examen invasif sans risque qui dure une dizaine de minutes.
- 3.** Les biopsies sont réalisées au cours de l'endoscopie digestive à plusieurs endroits de la muqueuse digestive. Ainsi, si la localisation de l'ulcération est gastrique, la biopsie servira en premier lieu à vérifier l'absence de

cellules cancéreuses sur les berges de l'ulcération. Un ulcère gastrique n'évolue pas en cancer gastrique, mais dévoile un cancer gastrique. D'autre part, une biopsie antrale servira également à rechercher *Helicobacter pylori* dans la muqueuse antrale.

Si la localisation de l'ulcération est duodénale, des biopsies seront également réalisées au niveau de l'antrum de l'estomac pour rechercher HP.

4. d)

La méthode la plus rapide actuellement pour mettre en évidence HP dans les biopsies est le test à l'uréase (CLO-test). Une partie de la biopsie est déposée sur une gélose contenant de l'urée et un indicateur coloré. Si la biopsie contient HP, l'uréase de la bactérie va utiliser l'urée de la gélose et produire de l'ammoniac qui fait virer l'indicateur coloré du jaune au rouge. Le test est alors positif.

5. d), f)

Le CLO-test étant positif, le patient est porteur d'HP. Le traitement d'éradication d'HP repose alors sur une trithérapie associant un antisécrétoire à double dose et deux antibiotiques pendant 7 à 14 jours, puis l'antisécrétoire seul à dose normale pendant 2 à 5 semaines selon la localisation de l'ulcère, soit, comme l'indique cet exemple de traitement de première intention : oméprazole à double dose en deux prises pendant 7 jours, soit 20 mg d'oméprazole matin et soir en association à deux antibiotiques :

- clarithromycine (500 mg matin et soir, *Naxy*, *Zeclar*) + amoxicilline (1 g matin et soir, *Clamoxyl*);

ou

- clarithromycine (500 mg matin et soir) + métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir, *Flagyl*, *Fasigyne*).

6. Les inconvénients de cette trithérapie sont :

- les effets indésirables, surtout d'ordre digestif, liés à l'utilisation des deux antibiotiques;
- la non-observance du traitement liée à la prise de trois médicaments plusieurs fois par jour, aux effets indésirables et à la durée du traitement. Il conviendra d'informer soigneusement le patient de l'importance du respect du traitement et sur ses effets indésirables;
- les résistances bactériennes qui touchent surtout les macrolides et les imidazolés. En cas d'échec à une première combinaison antibiotique, il est assez rare d'obtenir un succès avec un deuxième traitement reposant sur une modification de la combinaison antibiotique. La modification de la combinaison antibiotique peut se faire en effectuant une culture d'HP, ce qui implique de réaliser une endoscopie, une biopsie, une culture et un antibiogramme.

7. b)

Compte tenu des taux de réussite dans l'éradication d'HP, il convient de réaliser un contrôle 1 à 3 mois après la fin du traitement. Le meilleur moyen pour

vérifier l'éradication d'HP repose sur le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13. Deux tests sont maintenant disponibles et remboursables aux assurés sociaux : *Test Infai* et *Helikit*. Ils sont faciles d'utilisation, non invasifs et très précis.

De plus, ils permettent d'éviter une endoscopie.

8. En cas de récurrence après un traitement d'éradication d'HP, plusieurs situations sont possibles :

- soit le traitement était inefficace (résistance, non-observance), dans ce cas, le contrôle est positif et le patient est toujours HP+;
- soit le traitement est efficace. Dans ce cas, le contrôle est négatif, le patient est HP- mais toujours ulcéreux.

Dans ces situations, il convient d'entreprendre un traitement d'entretien qui repose sur l'utilisation des IPP ou des anti-H2 au long cours aux doses normales ou réduites de moitié. Ce traitement est réservé aux patients HP- ou aux patients chez qui l'éradication d'HP est impossible.

Cas n° 2 : ulcère gastrique iatrogène.

Handicapée il y a 5 ans par des douleurs de la hanche droite, Madame B. avait eu recours à différents AINS qui ne l'avaient soulagée que partiellement. Des radiographies avaient objectivé une coxarthrose. Elle avait été opérée et une prothèse totale lui avait permis de reprendre toutes ses occupations et d'interrompre le traitement antalgique.

Aujourd'hui âgée de 75 ans, Madame B. souffre depuis 1 an de la hanche gauche. Elle a dû reprendre des AINS, et envisage de revoir son chirurgien en vue d'une deuxième prothèse.

Mais elle est asthénique, digère mal depuis quelque temps et a présenté, la semaine dernière, des vomissements alimentaires, une heure après le repas.

Elle n'a pas véritablement de douleurs digestives mais admet parfois une certaine gêne épigastrique. L'examen clinique n'est pas contributif. Cette femme est fatiguée mais il n'y a pas de masse abdominale, pas de douleurs à la palpation.

Une prise de sang est effectuée : elle objective une anémie discrète à 11,4 g d'hémoglobine avec une microcytose globulaire (VGM est à 76). La VS est élevée à 28 mm à la première heure et la sidérémie est basse à 8 pg/mL.

En l'interrogeant à nouveau, elle reconnaît avoir eu récemment des selles noirâtres, nauséabondes, signant *a posteriori* l'existence d'un méléna.

Il y a 5 ans, avant son intervention, ceci était déjà survenu, mais elle l'avait caché craignant des ennuis d'estomac et ne souhaitant pas d'examen complémentaires.

Cette fois, une endoscopie est pratiquée et permet de mettre en évidence un ulcère rond situé au niveau de la petite courbure de l'estomac, dans la portion juxta-angulaire de l'antrum gastrique.

QUESTIONS

1. Quel est le facteur le plus probable responsable de cet ulcère gastrique ?
2. Quels sont les signes cliniques et biologiques qui confirment votre observation ?
3. Une biopsie est-elle nécessaire dans cette situation ? Est-il justifié de rechercher HP ?
4. Quel sera le traitement d'attaque de première intention ?
 - a) Antihistaminiques H2 à doses standards.
 - b) Oméprazole à demi-dose.
 - c) Misoprostol (*Cytotec*) à doses antisécrétoires.
 - d) Antiacides à fortes doses.
 - e) Sucralfate.
 - f) Misoprostol (*Cytotec*) à demi-dose.
5. Les AINS sont-ils contre-indiqués ? Pourquoi ?
6. Comment peut-on éviter les effets délétères des AINS indispensables chez cette patiente ?
 - a) Association anti-H2.
 - b) Association misoprostol à doses antisécrétoires.
 - c) Association IPP à demi-dose.
 - d) Association misoprostol à demi-dose.
 - e) *Artotec*.
 - f) Association IPP à dose standard.
7. Est-il nécessaire de contrôler la cicatrisation ? Pourquoi ?

RÉPONSES

1. L'élément responsable de cet ulcère gastrique chez cette personne âgée est la prise d'AINS au long cours pour des douleurs de hanche. Il est désormais reconnu que les AINS sont ulcérogènes même lors d'une prise unique. Les ulcérations peuvent être gastriques ou

duodénales. Les AINS sont capables de provoquer des hémorragies digestives.

2. Les signes cliniques lors d'un ulcère gastrique iatrogène sont volontiers atypiques surtout chez une personne âgée. Ainsi, on retrouve des vomissements alimentaires, une fatigue générale, une mauvaise digestion (sans véritable douleur épigastrique), un méléna. Le méléna signe des saignements digestifs à l'origine des perturbations biologiques : anémie avec microcytose (hémoglobine et VGM limite inférieure), une VS élevée signant un syndrome inflammatoire, une sidérémie basse confirmant les hémorragies, l'anémie et la fatigue.
3. La localisation de l'ulcération au niveau de la petite courbure de l'estomac impose une biopsie au cours de l'endoscopie afin d'établir la présence ou non de cellules cancéreuses. La recherche d'HP chez cette patiente n'est pas justifiée en raison de la localisation non antrale de l'ulcère.
4. c)

Le traitement d'attaque de l'ulcère gastrique iatrogène repose sur l'utilisation du misoprostol à doses antisécrétoires (200 µg 4 fois par jour) pendant 4 à 8 semaines.
5. En théorie, les AINS sont contre-indiqués chez cette patiente, mais elle a besoin d'un traitement anti-inflammatoire. La corticothérapie n'étant pas indiquée ici, particulièrement en raison de l'âge, il est par conséquent nécessaire d'avoir recours aux AINS en prévenant leurs effets délétères au niveau digestif.
6. d), e), f)

Pour prévenir les effets délétères des AINS chez des patients à risque (personnes âgées, antécédents ulcéreux, etc.), il convient de prescrire, en association avec l'AINS, un cytoprotecteur tel le misoprostol à raison de 200 µg, 2 fois par jour (demi-dose), ou un antisécrétoire tel l'oméprazole à raison de 20 mg par jour. Il est désormais possible d'utiliser chez ces patients à risque un anti-inflammatoire *Artotec* associant le diclofénac (50 mg) et le misoprostol (200 µg).

7. Il conviendra de contrôler par endoscopie la cicatrisation de l'ulcération à la fin du traitement par misoprostol en raison de la localisation gastrique et du risque malin de la lésion.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSAPS — Mise au point : Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005.

ANONYME — *Antiulcéreux*. Agence du médicament, Fiches de transparence. 1997.

ANONYME — *Guide pratique des médicaments*. Dorosz, 18^e édition, Maloine, Paris, 1998.

ANONYME — Impact Internat, n° 8. *Thérapeutique*, avril 1998.

ANONYME — La prescription des antiulcéreux. *Rev. Prescrire*, 1994, 14 (143), 493-495.

ANONYME — Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter pylori*. Conférence de consensus, octobre 1995, Paris. Conclusions et recommandations du jury. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20, S155-S165.

ANONYME — Ulcères et gastrites chroniques. *Actualités pharmaceutiques*, 1998, 338, 39-49.

BOUVENOT G., DEVULDER B., GUILLEVIN L., QUENEAU P., SCHAEFFER A. — *Pathologie médicale : gastro-entérologie*. Tome 4. Masson, Paris, 1995.

CHARBONNEL J.-F., DEVYS C. — *Les antiulcéreux*. Lyon pharmaceutique, 1995, 46 (8), 471-487.

PATHOLOGIE GASTRO-INTESTINALE

- CONFÉRENCE DE CONSENSUS : *HELICOBACTER PYLORI*. — Révision 1999.
- DOROSZ P. — *Guide pratique des médicaments*. 26^e édition, Maloine, Paris, 2006.
- MIGNOT G. — Les nouveaux traitements des ulcères gastriques et duodénaux. *Rev. prescrire*, 1996, 16 (168), 863-871.
- Recommandations de bonnes pratiques : les anti-ulcéreux, indications chez l'adulte, AFSSAPS. *Thérapie*, 1999, 54, 509- 517.
- VATIER J., VALLOT T., FARINOTTI R. — Les antiacides. *J. Pharm. Clin.*, 1996, 15, 41-45.
- VIDAL — *Recommandations et pratiques : 100 stratégies thérapeutiques référencées*, 2006.
- WEBER M.-L. — *Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique*. Presses de l'université de Montréal, 1994, Montréal, 1043-1045.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	234
<i>Physiopathologie</i>	234
<i>Sémiologie clinique</i>	234
Complications	234
Facteurs favorisants	235
Moyens de diagnostic	235
<i>Médicaments utilisés</i>	235
Classification des médicaments	235
Mécanisme d'action	236
Relation structure-activité	237
Pharmacocinétique	237
Critères de choix thérapeutique	237
<i>Traitement d'attaque du reflux</i>	237
<i>Traitement d'entretien du reflux</i>	238
<i>Traitement de l'œsophagite</i>	238
<i>Traitement du nourrisson et de l'enfant</i>	238
<i>Traitement de la femme enceinte</i>	239
<i>Traitement de la femme allaitante</i>	239
<i>Traitement de la personne âgée</i>	239
Optimisation thérapeutique	239
<i>Optimisation posologique</i>	239
Posologies et plan de prises	239
Adaptation posologique	240
<i>Optimisation de l'administration</i>	241
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	242
Prévention des risques majeurs	242
Prévention des effets indésirables	242
<i>Conseils au patient</i>	243
CE QU'IL FAUT RETENIR	244
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	245
Références bibliographiques	246

12

Traitement du reflux gastro-œsophagien

Chapitre révisé pour cette édition par :

Thierry Dine

*Praticien hospitalier,
centre hospitalier d'Haubourdin
Professeur de pharmacie clinique,
UFR pharmacie, Lille, France*

Jean-François Claerbout

Gastro-entérologue, CHU Lille, France

Nos remerciements à

Maryline Rave

*interne en pharmacie au département de pharmacie
du CHU de Besançon, pour sa relecture
et la révision définitive de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Chez l'individu sain, des épisodes brefs de reflux sont parfois observés. Ils sont sans conséquence, asymptomatiques, survenant de façon préférentielle en période postprandiale, restant ainsi un phénomène physiologique normal. Ils se traduisent par des remontées du contenu acide de l'estomac vers l'œsophage. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) devient pathologique lorsqu'il se répète et qu'il se prolonge, entraînant des manifestations cliniques particulières telles que pyrosis et régurgitations acides, voire lésions de la muqueuse œsophagienne.

Les données actuelles montrent que la moitié de la population adulte souffre de ces symptômes de façon épisodique et que 10 % environ nécessitent une prise en charge médicale en raison de la fréquence des symptômes qui deviennent quotidiens.

Ce n'est pas une maladie de la sécrétion acide, ses symptômes étant dus aux troubles de la motricité œsophagienne et cardiaque. Sur le plan physiopathologique, plusieurs facteurs conditionnent l'apparition du RGO :

- une incompétence du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) : le SIO constitue la barrière antireflux en fermant normalement la communication œsophage-estomac. Dans le RGO pathologique, il existe une hypotonie ou une atonie permanente de la pression de repos, des relâchements spontanés trop fréquents et/ou une augmentation du gradient de pression gastro-œsophagien. On peut également mettre en évidence des épisodes de relaxation inappropriée, transitoire et spontanée, non liés à la déglutition ;
- une anomalie de la motricité œsophagienne, responsable d'un trouble de la clairance, entraîne, en particulier, une diminution de la clairance acide œsophagienne qui correspond à la capacité de l'œsophage à se débarrasser rapidement du contenu acide qu'il a reçu, par son péristaltisme. La motricité œsophagienne et les contractions péristaltiques secondaires permettent donc d'évacuer le contenu gastrique. Ainsi, en cas de troubles de la motricité (troubles du péristaltisme œsophagien) associés à une hypersensibilité de la muqueuse œsophagienne par diminution de la résistance épithéliale à l'acide, la clairance acide œsophagienne diminue et la durée d'exposition de la muqueuse à l'acide augmente, entraînant les douleurs et à terme la formation des lésions ;
- la hernie hiatale intervient dans la constitution d'un RGO par altération de la clairance œsophagienne : une partie du liquide de reflux acide contenu dans le sac herniaire remonte dans l'œsophage au moment de sa contraction. On observe alors un va-et-vient de ce contenu entre l'œsophage et l'hernie hiatale ;
- enfin, un retard de la vidange gastrique pourrait favoriser chez certains patients des épisodes de reflux postprandiaux.

SÉMIOLOGIE CLINIQUE

Le RGO sera évoqué devant des signes digestifs et extradiigestifs.

► Signes digestifs

Les signes digestifs typiques sont caractérisés par :

- un pyrosis correspondant à une sensation de brûlure traçante ascendante, à point de départ épigastrique et remontant derrière le sternum ;
- des régurgitations correspondant à la remontée dans l'œsophage, puis dans la gorge, sans effort de vomissement, du contenu gastrique acide ou alimentaire ;
- un syndrome postural avec pyrosis et/ou régurgitations survenant lorsque le sujet se penche en avant (travaux ménagers, jardinage, prière musulmane) ou qu'il est en décubitus dorsal au cours de la nuit. Ce syndrome réveille brutalement le sujet, l'obligeant à s'asseoir, à prendre un topique antiacide, ou tout simplement un verre d'eau ou de lait.

D'autres signes digestifs moins typiques peuvent s'observer à titre de brûlures épigastriques simples, troubles dyspeptiques classiques avec flatulence, sensation de digestion lente et éructations.

En cas de RGO compliqué, d'autres signes d'alarme peuvent se manifester, en particulier une dysphagie, une odynophagie (douleur rétrosternale perçue au cours de la déglutition), une hémorragie digestive, une anémie, un amaigrissement. La présence de ces signes doit faire penser à l'existence d'une forme sévère de RGO ou d'une œsophagite ou encore d'une affection néoplasique.

► Signes extradiigestifs

Ils peuvent s'observer à différents niveaux :

- **respiratoire** : épisodes de toux nocturnes, dyspnée paroxystique de type asthmatiforme ;
- **ORL** : gêne pharyngée à type de sensation de corps étranger, maux de gorge répétés, dysphonie accompagnée d'enrouement, laryngite postérieure ;
- **cardiaque** : douleurs thoraciques pseudo-angineuses, simulant une insuffisance coronarienne, survenant au repos ou en décubitus, parfois à l'effort.

Ces signes extradiigestifs évoquent une pathologie pulmonaire, ORL ou cardiaque et font pratiquer des examens parfois poussés tels que scanner thoracique, épreuve d'effort ou coronarographie.

Complications

La principale complication du RGO est l'**œsophagite** qui apparaît lorsque les défenses de la muqueuse ne peuvent plus lutter contre les effets agressifs de la pepsine, de l'acide ou de la bile qui refluent dans l'œsophage. L'œsophagite évolue suivant quatre stades (classification de Savary et Miller) : de l'érosion superficielle isolée vers l'ulcération profonde voire la sténose en passant par une érosion confluyente et une ulcération. Les risques d'œsophagite sévère et de lésions néoplasiques sont faibles

avant 50 ans mais augmentent significativement au-delà de 60 ans. La sténose peptique et l'endobrachyœsophage constituent également deux complications importantes du RGO et nécessitent une surveillance étroite.

Facteurs favorisants

Face à une symptomatologie compatible avec un RGO, il convient de rechercher des facteurs prédisposants : hyperpression abdominale, grossesse, consommation régulière d'alcool, tabagisme, médicaments capables de diminuer la pression du SIO (œstrogènes, théophylline, etc.).

Moyens de diagnostic

Le diagnostic de RGO et de ses complications fait appel à des examens complémentaires reposant sur des explorations morphologiques (endoscopie ou radiographie) et fonctionnelles (pH-métrie œsophagienne, manométrie œsophagienne). La fibroscopie précisera le niveau du cardia, recherchera l'existence d'une hernie hiatale. Elle permet surtout d'étudier la muqueuse du bas-œsophage, de reconnaître une œsophagite, d'en préciser le stade et d'apporter des renseignements indispensables à la conduite thérapeutique. L'endoscopie digestive rend le plus souvent inutile toute autre

exploration. La pH-métrie œsophagienne de 24 heures, gold standard actuel, sensible et spécifique, permet d'évaluer le pourcentage de temps passé en dessous de pH 4 (inférieur à 5 % chez les sujets normaux). Elle est utile chez des patients ayant des symptômes atypiques et une muqueuse œsophagienne normale en endoscopie. La manométrie œsophagienne, notamment dans les œsophagites sévères, peut mettre en évidence un abaissement de la pression basale du SIO et/ou des troubles de la motricité œsophagienne. Elle n'a pas sa place dans la stratégie diagnostique initiale du RGO.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Les médicaments utilisés dans le RGO et l'œsophagite par RGO peuvent être classés schématiquement en trois groupes : les antisécrétoires, les médicaments prokinétiques et les antiacides.

Classification des médicaments

Les principaux médicaments employés dans le traitement du RGO sans ou avec œsophagite et commercialisés en France sont répertoriés dans le tableau 12.1.

Tableau 12.1. Les médicaments utilisés par voie orale dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite.

Principes actifs	Noms de spécialité	Formes galéniques	Dosages
Antisécrétoires antihistaminiques H2			
ranitidine	<i>Azantac</i>	Comprimés, comprimés effervescents	75, 150 ou 300 mg
			150 et 300 mg
	<i>Raniplex</i>	Comprimés, comprimés effervescents	75, 150 ou 300 mg
			150 et 300 mg
	<i>Ranitidine génériques</i>	Comprimés	150 et 300 mg
nizatidine	<i>Nizaxid</i>	Gélules	150 et 300 mg
famotidine	<i>Pepdine</i> <i>Famotidine génériques</i>	Comprimés lyophilisats	20 et 40 mg
	<i>Pepcidac</i>	Comprimés	10 mg
cimétidine	<i>Cimétidine génériques</i>	Comprimés	400 et 800 mg
		Comprimés sécables, comprimés effervescents	800 mg
	<i>Tagamet</i>	Comprimés, comprimés effervescents	200 mg
		Comprimés	400 mg
		Comprimés effervescents	800 mg
	<i>Stomédine</i>	Comprimés effervescents	200 mg
famotidine + antiacides	<i>Pepciduo</i>	Comprimés à 10 mg	

Tableau 12.1. Les médicaments utilisés par voie orale dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite. (Suite)

Principes actifs	Noms de spécialité	Formes galéniques	Dosages
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons			
lansoprazole	<i>Lanzor, Ogast</i>	Gélules	15 et 30 mg
oméprazole	<i>Mopral, Zoltum, génériques</i>	Gélules	10 et 20 mg
pantoprazole	<i>Eupantol, Inipomp</i>	Comprimés	20 et 40 mg
rabéprazole	<i>Pariet</i>	Comprimés	10 et 20 mg
ésoméprazole	<i>Inexium</i>	Comprimés	20 et 40 mg
Prokinétiques			
dompéridone	<i>Motilium, Motilyo, génériques</i>	Comprimés, sachets granulés effervescents	10 mg
		Suspension buvable 200 mL	1 mg/mL
	<i>Péridys</i>	Comprimés, sachets granulés effervescents	10 mg
		Suspension buvable 200 mL	1 mg/mL
métoclopramide	<i>Primpéran, Anausin, Prokinyl, génériques</i>	Comprimés	10 mg
		Solution buvable 0,1 %, gouttes buvables 0,1 mL/goutte	
		Suppositoires	10 et 20 mg
cisapride*	<i>Prépulsid enfant et nourrisson</i>	Suspension buvable 100 mL	1 mg/mL
Antiacides alginates (voir aussi le chapitre sur l'ulcère gastro-duodénal, tableau 11.1 antiacides, liste non exhaustive)			
alginates	<i>Gaviscon</i>	Comprimés, suspension buvable 250 mL, sachets	
	<i>Gaviscon nourrisson</i>	Suspension buvable 150 mL	
	<i>Topaa, Topalkan</i>	Comprimés, suspension buvable 210 mL	

* Le cisapride (*Prépulsid* enfants et nourrissons) est désormais soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. *Prépulsid* enfants et nourrissons est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables par les PUI.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des topiques antiacides à base d'aluminium et des antisécrétoires (anti-H2 et IPP) a été développé dans le chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodénal.

► Prokinétiques

Ils possèdent des mécanismes pharmacologiques différents dont les conséquences sont équivalentes. Ils stimulent le péristaltisme œsophagien, augmentent le tonus et la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et accélèrent la motricité œso-gastro-duodénale ainsi que la vidange gastrique.

Dompéridone. — C'est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques sans effet anticholinergique.

Métoclopramide. — C'est un antagoniste à la dopamine sans effet anticholinergique.

La dompéridone et le métoclopramide antagonisent les effets inhibiteurs de la dopamine sur la motricité digestive.

Cisapride. — C'est un cholinomimétique indirect puisqu'il stimule la libération d'acétylcholine par les fibres cholinergiques au niveau des terminaisons nerveuses des plexus myentériques. Il activerait également les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ du tube digestif. Il n'a pas d'effet direct sur les récepteurs muscariniques ou nicotiniques, ni d'effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques.

► Antiacides à base d'alginates

Les alginates forment en milieu acide un gel visqueux neutre, qui en gonflant surnage à la surface du contenu intragastrique. Ce gel s'oppose mécaniquement au reflux en formant une barrière physique à la partie supérieure de l'estomac et réduit le nombre ainsi que la durée moyenne des épisodes de RGO. Lors du reflux, ce gel régurgite en premier et exerce un effet protecteur sur la muqueuse

œsophagienne contre l'effet irritant et agressif des remontées acides.

Relation structure-activité

La relation structure-activité des antiacides à base d'aluminium et des antisécrétoires (IPP, anti-H2) a été développée dans le chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodénal.

► Prokinétiques

La dompéridone est une butyrophénone. Le métoclopramide est un benzamide. Ils possèdent donc une analogie structurale avec les neuroleptiques expliquant leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques. Ils ne traversent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique et agissent aux doses antireflux, surtout sur les récepteurs dopaminergiques périphériques.

Le cisapride est un dérivé des benzamides sans effet antidopaminergique.

► Antiacides à base d'alginates

Les alginates sont des polysaccharides, non absorbables de par leur taille importante, qui précipitent en gel visqueux sous l'effet de l'acide. Les caractéristiques physico-chimiques des alginates leur confèrent :

- une légèreté qui leur permet de flotter au-dessus du contenu gastrique et de régurgiter en premier lors des reflux ;
- une viscosité qui s'oppose au reflux ;
- un pH alcalin.

Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques des antiacides à base d'aluminium et des antisécrétoires (IPP, anti-H2) ont été développées dans le chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodénal.

► Prokinétiques

Dompéridone. — Pic plasmatique de 30 min ; métabolisation hépatique importante ; élimination rénale ; temps de demi-vie plasmatique de 7 heures. Elle possède l'avantage de ne passer que très faiblement la BHE.

Métoclopramide. — Résorption rapide ; biodisponibilité de 80 % (effet de premier passage hépatique) ; fixation aux protéines plasmatiques et métabolisation faible ; élimination urinaire ; temps de demi-vie plasmatique de 6 heures.

Cisapride. — Résorption rapide et complète ; biodisponibilité de 40 % (effet de premier passage hépatique) ; pic sérique obtenu entre 1 et 2 heures ; métabolisation à 90 % ; élimination dans les selles et les urines ; temps de demi-vie d'élimination de 10 heures.

► Antiacides à base d'alginates

Pas de résorption, action rapide (6 à 14 min) et durable (2 à 4 heures). Les antiacides à base d'alginates sont éliminés dans les selles.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

La mise en place du traitement antireflux repose en premier lieu sur des critères cliniques révélateurs (symptomatologie typique ou atypique, fréquence et répétition des reflux) et sur le contexte médical (âge, facteurs de risque). Si le diagnostic du RGO peut être porté avec quasi-certitude par l'interrogatoire sans l'aide d'examen complémentaire en cas de symptomatologie typique, le recours aux investigations paracliniques est indispensable en cas :

- de symptômes atypiques ;
- de symptômes invalidants ou résistants au traitement symptomatique ou récidivant à l'arrêt du traitement ;
- de signes d'alarme (dysphagie, hémorragie digestive, anémie ferriprive, amaigrissement) ;
- d'âge supérieur à 50 ans.

La qualité du diagnostic représente un élément essentiel du bon usage des médicaments antireflux. Le traitement du RGO simple ne justifie pas d'examen complémentaire préalable. Par contre, seule l'endoscopie permettra le diagnostic et le *staging* d'une œsophagite.

Quelle que soit la situation, la prise en charge médicale du RGO et la réussite du traitement passent inéluctablement par une information précise du patient sur l'observance de son traitement et sur des règles hygiéno-diététiques et posturales fondamentales.

Les objectifs thérapeutiques sont :

- le soulagement des symptômes, accompagné d'un retour à une qualité de vie normale ;
- la cicatrisation des lésions dans les œsophagites sévères ou compliquées ;
- la prévention des récurrences dans les formes symptomatiques à rechutes fréquentes et les œsophagites sévères ou compliquées.

Cependant, bien que les médicaments utilisés contre le RGO soient très efficaces, aucun n'est capable de guérir définitivement la maladie et donc de prévenir les récurrences après l'arrêt du traitement.

TRAITEMENT D'ATTAQUE DU REFLUX

Le traitement d'attaque du RGO sans œsophagite reste symptomatique et ne demande pas d'examen complémentaire devant une symptomatologie typique (pyrosis, régurgitations acides) chez un patient de moins de 50 ans. Ainsi, selon les recommandations de la conférence de consensus de janvier 1999 sur la prise en charge du RGO, les experts proposent une stratégie graduée par palier de prise en charge.

Devant des reflux peu sévères et/ou sans lésion muqueuse, il conviendra dans un premier temps de respecter les règles hygiéno-diététiques et posturales, fondamentales dans la prise en charge du RGO et garants de la réussite du traitement.

Devant des symptômes typiques espacés et en l'absence de symptômes d'alarme, ils seront traités à la demande. En première intention, il est possible d'avoir recours aux topi-

ques antiacides, avec ou sans alginates, dont l'efficacité sur la douleur est équivalente. Les topiques antiacides alginates ont l'avantage de réduire l'acidité des reflux tout en protégeant la muqueuse œsophagienne. En première intention, les antiacides alginates peuvent être utilisés seuls. De même, dans cette situation, l'emploi des anti-H2 faiblement dosés est possible tels que la ranitidine à 75 mg (*Raniplex*, *Azantac*, etc.), la cimétidine à 200 mg (*Tagamet*, *Stomédine*, etc.) ou la famotidine à 10 mg (*Pepcidac*). Les formes d'action rapide (comprimés effervescents, formes sublinguales, gommages à mâcher) sont bien adaptées au traitement à la demande.

Devant des symptômes typiques rapprochés, à savoir une fois par semaine ou plus, sans signe d'alarme, chez des patients de moins de 50 ans, les anti-H2 à dose standard ou les IPP à demi-dose constituent le traitement de référence pendant environ 4 semaines. Les inhibiteurs de la pompe à protons utilisables sont l'oméprazole à 10 mg (*Mopral*), le lansoprazole à 15 mg (*Lanzor*), le pantoprazole à 20 mg (*Inipomp*), le rabéprazole à 10 mg (*Pariet*) ou l'ésoméprazole à 20 mg (*Inexium*). Ce traitement sera toujours associé aux règles hygiéno-diététiques et posturales.

Bien que leur place ne soit pas clairement établie et que leur utilisation reste à discuter, il sera possible d'avoir recours à un prokinétique en cas d'échec : la dompéridone (*Motilium*), ou encore le métoclopramide (*Primpéran*) sont moins efficaces ou moins évalués dans le traitement du RGO.

En cas de succès, le traitement sera arrêté. Mais en cas d'échec ou de récurrence précoce, une endoscopie sera réalisée. En l'absence d'œsophagite ou en cas d'œsophagite non sévère, l'utilisation d'un antisécrétoire, IPP à dose standard de préférence, pendant 4 semaines, est recommandée. En cas d'œsophagite sévère ou de complications, un traitement par IPP à dose usuelle est entrepris pendant 8 semaines, suivi d'un contrôle endoscopique. Une majoration des doses est envisageable devant un échec de cicatrisation.

En cas de manifestations extradiigestives, il est recommandé d'utiliser un IPP à dose standard ou à double dose pendant 4 à 8 semaines, à condition que le diagnostic de RGO soit clairement établi.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU REFLUX

Lorsque le traitement initial permet la disparition des symptômes, il doit être arrêté sauf en cas d'œsophagite sévère ou compliquée où le traitement d'entretien reste indiqué.

En cas de récurrences très espacées des symptômes (sans œsophagite ou avec une œsophagite non sévère), le traitement peut être repris de façon intermittente (à la demande) selon le schéma qui a permis une rémission initiale.

En revanche, lorsque les rechutes sont fréquentes ou précoces à l'arrêt de la thérapeutique, il y a indication d'un traitement d'entretien par IPP dont la posologie (dose habituelle ou demi-dose) sera adaptée au résultat thérapeutique. Une indication chirurgicale peut également être discutée devant une dépendance au traitement médical.

Enfin, seuls les IPP ont l'indication dans le traitement d'entretien des œsophagites sévères ou compliquées de grades III et IV selon la classification de Savary-Miller (voir ci-après).

Ainsi, la prévention des récurrences ou des complications justifie la mise en œuvre d'un traitement d'entretien, souvent préféré à la chirurgie chez la personne âgée.

TRAITEMENT DE L'ŒSOPHAGITE

L'œsophagite par reflux œsophagien représente la complication majeure du RGO. Elle évolue en 4 stades selon la classification de Savary et Miller :

- **stade I** : une ou plusieurs lésions érythémateuses ou érosives superficielles non confluentes ;
- **stade II** : érosions ou ulcérations confluentes n'atteignant pas l'ensemble de la circonférence ;
- **stade III** : lésions ulcérées circulaires concernant l'ensemble de la circonférence ;
- **stade IV** : perte de substance profonde (ulcère), sténose par développement d'une fibrose pariétale, endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett.

Cependant, cette classification n'est pas consensuelle et parfaitement validée. Ainsi, il convient de distinguer de préférence :

- les œsophagites non sévères avec pertes de substance, isolées ou multiples mais non circonférentielles ;
- les œsophagites sévères avec pertes de substance, circonférentielles ;
- les œsophagites compliquées (sténose, ulcères, endobrachyœsophage).

L'endoscopie digestive haute permettra d'évaluer le degré de gravité de l'œsophagite. Lorsque le RGO est associé à une œsophagite, le traitement de première intention repose sur les antisécrétoires de préférence IPP qui permettent la cicatrisation des lésions. Tous les anti-H2 ont montré une efficacité identique sur la disparition des lésions. Par contre, tous les IPP ont démontré une efficacité très supérieure aux anti-H2 sur les taux de cicatrisation des lésions œsophagiennes et la disparition des symptômes que ce soit après 4 à 8 semaines de traitement ou lors du traitement d'entretien. Cette supériorité est particulièrement nette dans les œsophagites sévères où la durée du traitement est de 8 semaines.

Dans les formes rebelles, une majoration de la posologie standard (avec répartition en deux prises journalières) est possible. Le traitement chirurgical peut être envisagé :

- devant des formes récidivantes de survenue rapide après l'arrêt du traitement ;
- devant une réduction de l'efficacité du traitement médical ;
- ou devant une symptomatologie avec lésions d'œsophagite sévères.

TRAITEMENT DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Le traitement du RGO et de l'œsophagite par RGO chez le nourrisson et l'enfant nécessite également l'application des règles hygiéno-diététiques, en particulier le décubitus à 30° d'inclinaison, le fractionnement des repas et l'épaississement des biberons.

Le traitement médical fait appel en première intention aux topiques antiacides avec ou sans alginates. Le *Gaviscon nourrisson* constitue un traitement de choix en adaptant les doses à l'âge de l'enfant. Des pansements digestifs peuvent également être prescrits tels que le *Polysilane nourrisson* qui exerce un effet protecteur de la muqueuse et épaississant des biberons.

Le cisapride (*Prépulsid* enfant et nourrisson) ne sera utilisé chez le nouveau-né (jusqu'à 28 jours), chez le nourrisson et le petit enfant (jusqu'à 36 mois) qu'en cas de résistance aux traitements usuels (épaississants de l'alimentation, traitements médicamenteux), traitement du RGO compliqué de pathologie respiratoire ou ORL, d'œsophagite ulcérée ou de troubles de la croissance. Chez le prématuré, l'utilisation du cisapride est déconseillée en raison des risques d'allongement de l'espace QT. S'il est utilisé, il conviendra de ne pas dépasser 0,8 mg/kg/j en 4 prises au moment des repas et 0,2 mg/kg/prise. De même, la dompéridone peut être utilisée, de préférence en suspension buvable, dans les mêmes conditions. En revanche, on évitera l'utilisation du métoclopramide dans cette indication chez l'enfant en raison d'une moins bonne tolérance. Il existe en particulier un risque de toxicité neurologique à type de syndrome extrapyramidal chez l'enfant et le jeune adulte.

En cas d'œsophagite par RGO, les antisécrotoires peuvent être utilisés en association ou non avec un prokinétique :

- la cimétidine (*Tagamet* 200 mg) chez l'enfant et le nourrisson ;
- l'oméprazole (*Mopral* 10 ou 20 mg) en fonction du poids chez l'enfant de plus d'un an.

TRAITEMENT DE LA FEMME ENCEINTE

Le RGO chez la femme enceinte est une affection fréquente, en particulier en raison de l'action de la progestérone qui diminue la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et de la compression mécanique abdominale exercée par le fœtus.

Le traitement de première intention du RGO au cours de la grossesse repose sur les règles hygiéno-diététiques et la prise d'antiacides avec ou sans alginates à condition de ne pas prolonger leur utilisation. Le *Gaviscon* peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

Les antisécrotoires ne devraient pas être utilisés en cours de grossesse par mesure de précaution et en raison du manque de recul et d'informations dans cette situation. Cependant, si un traitement est nécessaire, il conviendra d'utiliser en première intention les anti-H2 (cimétidine et ranitidine) aux posologies usuelles bien que leur innocuité n'ait pas été établie. Au cours du premier trimestre, ils peuvent être utilisés en cas d'absolue nécessité. Pour les autres trimestres, aucune donnée ne permet d'affirmer leur innocuité.

Les prokinétiques ne seront utilisés qu'en cas de nécessité absolue. La dompéridone est tératogène chez l'animal. Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif n'a été signalé actuellement. Le métoclopramide ne sera utilisé que si nécessaire, aucun effet tératogène chez l'animal et dans l'espèce humaine n'ayant été observé.

TRAITEMENT DE LA FEMME ALLAITANTE

Dans cette situation, les antiacides avec ou sans alginate peuvent être utilisés sans risque à condition de ne pas prolonger leur utilisation.

Les prokinétiques possèdent une excrétion faible dans le lait maternel. Cependant, en raison des risques de toxicité cardiaque (retrouvée pour le cisapride mais pas pour les antiémétiques), la dompéridone sera utilisée avec précaution, à doses faibles sur de courtes durées, ainsi que le métoclopramide.

En ce qui concerne les antisécrotoires, leur utilisation est déconseillée (anti-H2), voire contre-indiquée (IPP) pendant l'allaitement.

TRAITEMENT DE LA PERSONNE ÂGÉE

Le RGO représente une affection fréquente chez la personne âgée en raison d'une diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Il se caractérise dans cette population par des reflux beaucoup plus souvent agressifs et associés à une œsophagite sévère avec peu de symptômes. C'est pourquoi une endoscopie digestive haute est recommandée chez la personne de plus de 50 ans. Le traitement de base repose sur l'utilisation des IPP en raison d'une plus grande vulnérabilité de la muqueuse à l'acidité chez les personnes âgées.

La prise en charge du RGO chez la personne âgée nécessite de prendre en considération les modifications pharmacocinétiques potentielles des médicaments liées à une insuffisance hépatique et/ou rénale possible. L'adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère et d'insuffisance rénale sévère (fonction de la clairance à la créatinine) dans le cas des anti-H2. Le risque d'apparition d'état confusionnel et de bradycardie sinusale est plus important.

Pour les IPP, aucune adaptation de posologie n'est recommandée. Les antiacides et le *Gaviscon* contenant de l'aluminium peuvent entraîner une constipation. Il conviendra de les utiliser avec prudence chez la personne âgée à dose minimale et d'assurer une bonne hydratation. Les prokinétiques devront également être utilisés avec prudence en adaptant la posologie en fonction de l'état rénal et hépatique. Les dyskinésies tardives pouvant apparaître avec le métoclopramide peuvent être augmentées chez le sujet âgé ou chez le parkinsonien.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Les posologies, le rythme des prises et la durée du traitement répondent à une prise en charge graduée par paliers en

fonction du stade et de l'évolution de la maladie et doivent être adaptés en fonction de l'intensité des symptômes.

► **Antiacides**

Les posologies utilisées dans le RGO sont identiques à celles employées dans l'UGD. Les antiacides sans alginates seront utilisés trois fois par jour après les trois principaux repas et éventuellement le soir au coucher. Le nombre de prises peut varier de 4 à 7 par jour (à la demande) en fonction de l'apparition des douleurs.

• **Antiacides alginates**

Ils seront utilisés comme les antiacides sans alginates à savoir trois fois par jour après les trois principaux repas et éventuellement, le soir au coucher. Ils peuvent être utilisés à la demande comme traitement symptomatique minimal au moment de l'apparition des douleurs. Ainsi, le *Gaviscon* est à administrer sous forme de comprimés à mâcher à raison d'1 comprimé après les repas, trois fois par jour. Cette posologie peut passer à 6 comprimés par jour en fonction des douleurs et en cas d'inflammation œsophagienne sévère. Les alginates sont également disponibles en sachets avec des posologies et plan de prises identiques aux comprimés. Enfin, une suspension buvable est disponible à raison de 2 cuillères à café, soit 10 mL trois fois par jour après les repas et le soir au coucher.

Chez l'enfant, le *Gaviscon nourrisson* peut être utilisé en suspension buvable à raison de 1 à 2 mL/kg/jour à répartir selon les repas.

► **Prokinétiques**

• **Dompéridone**

Elle sera utilisée, soit sous forme de comprimés (à raison de 1 à 2 comprimés trois fois par jour, en fonction de la sévérité de l'affection, 1/2 heure avant les repas), soit sous forme de sachets (à raison d'1 sachet trois fois par jour avant les repas).

Une suspension buvable (200 mL à 1 mg/mL) peut aussi être utilisée à raison de 2 à 4 cuillères à café, trois fois par jour chez l'adulte.

Chez l'enfant, la posologie moyenne est de 0,75 mg/kg/j, soit 1 cuillère-mesure graduée à 2,5 mL pour 10 kg de poids, trois fois par jour ou une demi-cuillère-mesure (1,25 mL), trois fois par jour pour 5 kg chez le nourrisson.

• **Métoclopramide**

Le métoclopramide peut être proposé par voie orale (à raison de 5 à 10 mg, trois fois par jour, soit 1/2 à 1 comprimé ou 1 à 2 cuillères à café toutes les 6 à 8 heures) ou par voie rectale chez l'adulte (à raison de 20 à 40 mg par jour, soit 1 à 2 suppositoires par jour).

Chez l'enfant, la forme buvable sera utilisée de préférence (à raison de 0,3 à 0,4 mg/kg/j en 3 à 4 prises), ainsi que la forme suppositoire pour les enfants de plus de 20 kg (à raison de 0,5 mg/kg/j en 2 ou 3 prises).

Chez le nourrisson, la forme goutte buvable à 0,1 mg/goutte peut être utilisée sans dépasser 0,5 mg/kg/j soit 0,1 mg/kg par prise (1 goutte/kg) toujours espacé de 6 à 8 heures.

• **Cisapride**

Chez l'enfant et le nourrisson, si le cisapride est utilisé, il est préférable d'avoir recours à la suspension buvable 100 mL à 1 mg/mL à la dose de 0,2 mg/kg (soit 1 mL/5 kg) par prise, 4 fois par jour sans dépasser 0,8 mg/kg/jour. Cette dose par prise nécessite l'utilisation de la mesurette graduée en kg de poids.

L'association du cisapride avec les anti-H2 n'est pas recommandée pour des raisons de coût/efficacité et d'observance.

► **Antisécrétoires**

Dans un RGO symptomatique simple, il est possible d'utiliser à la demande :

- soit la ranitidine à 75 mg, *Azantac*, *Raniplex* 75 mg, à raison d'1 comprimé au moment des symptômes sans excéder trois prises par jour et deux semaines de traitement ;
- soit la cimétidine à 200 mg, *Tagamet* 200 mg, à raison de 1 à 3 comprimés par jour, sans dépasser 15 jours de traitement ou *Stoméline* 200 mg à raison de 1 à 2 comprimés par jour pendant 5 jours au maximum ;
- soit la famotidine à 10 mg, *Pepcidac* 10 mg, à raison de 1 à 2 comprimés par jour, sans dépasser 15 jours de traitement.

Le traitement par anti-H2 peut être associé à des antiacides et sera accompagné des mesures hygiéno-diététiques. Face à un RGO résistant aux traitements précédents, il est indiqué d'utiliser des IPP à dose réduite de moitié, soit l'oméprazole 10 mg/jour (*Mopral*, *Zoltum* 10 mg), soit le lansoprazole 15 mg/jour (*Lanzor*, *Ogast* 15 mg) pendant une durée de 4 semaines, ou encore le pantoprazole (*Inipomp*, *Eupantol* 20 mg), ou le rabéprazole (*Pariet* 10 mg). Devant un RGO avec lésions œsophagiennes légères à modérées (non sévères, grade endoscopique I ou II), le traitement repose sur les antisécrétoires :

- les IPP : oméprazole 20 mg/j ou lansoprazole 30 mg/j pendant 4 semaines, ou encore pantoprazole 40 mg/j ou rabéprazole 20 mg/j ou ésoméprazole 40 mg/j ;
- les anti-H2 : ranitidine 300 mg/j ; famotidine 40 mg/j ; cimétidine 800 mg/j ; nizatidine 300 mg/j pendant 4 à 6 semaines.

Dans les RGO avec lésions œsophagiennes sévères ou compliquées (grade endoscopique III ou IV), le traitement repose sur l'utilisation prolongée (8 semaines) d'un IPP à la dose de 20 mg/j pour l'oméprazole et 30 mg/j pour le lansoprazole (ou 40 mg/j pour le pantoprazole ou 20 mg/j pour le rabéprazole ou 40 mg/j pour l'ésoméprazole). Cette posologie peut être doublée si besoin (en cas de non-cicatrisation à l'endoscopie de contrôle après les 8 semaines de traitement).

Adaptation posologique

Pour les antiacides et les antisécrétoires, se reporter au chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

► Situations pathologiques

• Antiacides alginates

Ils ne demandent pas d'adaptation posologique particulière. Cependant, en raison de la présence d'aluminium, il convient de les utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère et chez les dialysés chroniques, en raison du risque d'encéphalopathie liée à l'accumulation d'aluminium. Chez le nourrisson, la posologie de *Gaviscon Nourrisson* est de 1 à 2 mL/kg/j à répartir selon le nombre de repas. La dose doit être prise après chaque biberon ou repas sans être mélangée au lait ou aux aliments.

• Prokinétiques

Dompéridone. — Elle doit être utilisée avec prudence chez l'insuffisant hépatique et fera l'objet d'une réduction des doses, si nécessaire, en raison de son métabolisme hépatique important. Chez l'insuffisant rénal lors de traitement prolongé, il conviendra de réduire la posologie de 30 à 50 % et de l'administrer de façon biquotidienne.

Métoclopramide. — Il est recommandé de diminuer les posologies en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Cisapride. — Il est conseillé de réduire la posologie de 50 % en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

• Antisécrétoires

L'adaptation des posologies est nécessaire pour les anti-H2 en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Il faudra diminuer les posologies chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine. Pour les IPP, il n'y a pas lieu d'adapter les posologies en fonction d'un terrain pathologique particulier.

► Associations médicamenteuses

Pour les antiacides et les antisécrétoires, se reporter au chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodéal. Parmi les anti-H2, la préférence doit se porter sur la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine plutôt que la cimétidine, en raison d'interactions médicamenteuses moins fréquentes.

• Alginates

Par la présence d'hydroxyde d'aluminium, il est nécessaire de respecter un intervalle de 2 heures ou plus, si possible, avec toute autre thérapeutique co-administrée en raison des risques de diminution de la résorption digestive. D'autre part, en cas d'association médicamenteuse, les alginates devront être pris en dernier après les thérapeutiques associées, en raison de leur qualité de flottaison à la partie supérieure de l'estomac.

• Prokinétiques

Dompéridone. — Elle ne nécessite pas de précaution particulière lors d'une association avec d'autres thérapeutiques, en particulier il n'existe pas d'interaction avec les neuroleptiques, la lévodopa et les agonistes dopaminergiques.

Métoclopramide. — Il devra faire l'objet d'une modulation posologique et/ou d'une surveillance attentive en cas d'association avec tous les antihypertenseurs, en raison d'un risque d'hypotension orthostatique majoré par effet additif, ainsi qu'avec tous les dépresseurs du SNC tels que : antidépresseurs sédatifs, morphinomimétiques, clonidine, benzodiazépines, antihistaminiques H1, barbituriques, hypnotiques et anxiolytiques non benzodiazépiniques, en raison d'une majoration de l'effet dépresseur central et sédatif. Il devra être signalé au patient que la diminution de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et de machines.

Cisapride. — Il devra être utilisé en décalage de 2 heures avec les topiques gastro-intestinaux. L'utilisation du cisapride peut nécessiter une modification de posologies des anticoagulants oraux en raison du risque hémorragique, ainsi qu'une surveillance accrue du taux de prothrombine. En raison d'un antagonisme des effets sur la motricité digestive, il faudra surveiller l'association avec les anticholinergiques. L'association avec les benzodiazépines peut majorer l'effet sédatif suite à une augmentation de la vitesse de résorption. Des prises répétées de jus de pamplemousse sont déconseillées en raison d'une augmentation potentielle de la biodisponibilité du cisapride.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Pour les antiacides, se reporter au chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

La voie d'administration préférentielle des médicaments antireflux reste la voie orale, les voies parentérale ou rectale (sauf cas particuliers) n'ayant pas leur place dans la prise en charge du RGO.

► Antisécrétoires

Les IPP seront administrés en une prise pendant 4 à 8 semaines selon la situation clinique. Si une majoration de la posologie standard est envisagée dans les formes rebelles, une répartition de la dose sera effectuée en deux prises journalières.

Les anti-H2 faiblement dosés, employés dans les formes symptomatiques de RGO, sont utilisés à la demande en respectant les doses maximales. Une information précise sera faite au patient en raison de l'utilisation importante de ces formes en automédication.

Dans les œsophagites non sévères, la posologie journalière des anti-H2 est celle habituellement utilisée dans l'ulcère gastro-duodéal, mais elle doit être fractionnée en deux prises quotidiennes.

► Alginates

Les comprimés (*Topaal*, *Gaviscon*) doivent être soigneusement mâchés avant d'être avalés avec un grand verre d'eau. Les suspensions buvables doivent être agitées avant leur utilisation. Les prises doivent s'effectuer immédiatement après les repas et éventuellement le soir au coucher.

Chez le nourrisson, la dose doit être prise après chaque biberon ou repas sans être mélangée au lait ni aux aliments.

► **Prokinétiques**

Dompéridone. — Elle sera utilisée sous forme de comprimés ou de sachets (granulés effervescent) pris 15 min avant les repas ou avalée avec un grand verre d'eau, après dissolution pour les granulés. La forme suspension buvable sera utilisée de préférence chez l'enfant en utilisant la seringue doseuse graduée en kg de poids.

Métoclopramide. — Il sera utilisé dans le RGO de préférence sous forme de comprimés ou de solution buvable. La prise sera effectuée 15 min avant les repas en respectant un intervalle entre les prises de 6 heures. Chez l'enfant, il conviendra d'utiliser la solution buvable enfant et nourrisson en utilisant le compte-gouttes afin de délivrer une dose précise.

Cisapride. — Chez l'enfant, le cisapride sera administré 15 min au moins avant les repas et au coucher si une 4^e prise est nécessaire, en évitant l'utilisation du jus de pamplemousse et en ayant recours à la mesurette graduée en kg par prise (flacon de 100 mL).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Pour les antiacides et les antisécrotoires, se reporter au chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodénal. Parmi les anti-H₂, la préférence doit se porter sur la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine plutôt que la cimétidine en raison d'une meilleure tolérance et innocuité (nombreuses interactions médicamenteuses du fait de son effet inhibiteur du cytochrome P450). La cimétidine possède également des effets indésirables de type endocrinien : elle augmente la concentration de prolactine plasmatique et peut entraîner une gynécomastie et une galactorrhée.

Prévention des risques majeurs

► **Respect des contre-indications**

• **Antiacides alginates**

Ils sont très souples d'utilisation et ne possèdent pas de contre-indications majeures.

• **Prokinétiques**

Dompéridone. — Elle sera contre-indiquée en cas d'hémorragie ou obstruction digestives, de perforation gastro-duodénale, en cas d'antécédents d'hypersensibilité, de dyskinésies tardives liées aux neuroleptiques et de prolactinome.

Métoclopramide. — Il ne sera pas prescrit en cas d'hémorragie ou obstruction digestive, de perforation gastro-duodénale, de dyskinésies tardives liées aux neuroleptiques, de phéochromocytome (risque d'accident hypertensif) et d'hypersensibilité (risque notamment lié aux sulfites de la forme gouttes buvables). Il est également recommandé de ne pas utiliser le métoclopramide chez les sujets épileptiques et les parkinsoniens.

Cisapride. — Avant toute prescription, il est indispensable de prendre en compte et d'évaluer le risque potentiel de

troubles du rythme cardiaque pouvant être graves, voire mortels. Il doit faire l'objet d'une surveillance étroite lors de sa prescription en raison de sa propriété d'allonger l'espace QT. Ainsi, il ne doit pas être utilisé en cas d'allongement congénital ou acquis de l'espace QT, de bradycardie, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, d'hémorragie ou obstruction digestives, de perforation gastro-duodénale et d'antécédents d'hypersensibilité. Il sera également déconseillé de l'utiliser et de banaliser son emploi chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

► **Associations médicamenteuses à proscrire**

• **Alginates**

Ils n'entraînent pas d'interaction médicamenteuse majeure à condition de respecter un intervalle d'au moins deux heures avec les autres thérapeutiques en raison de la présence d'hydroxyde d'aluminium.

• **Prokinétiques**

Dompéridone. — Elle est déconseillée en association avec les anticholinergiques qui antagonisent ses effets sur la motricité digestive.

Métoclopramide. — Il possède des effets antagonistes dopaminergiques. Ainsi, son utilisation est contre-indiquée en association avec la lévodopa et les agonistes dopaminergiques. Son association avec les neuroleptiques et les anticholinergiques est déconseillée.

Cisapride. — Il présente de nombreuses interactions médicamenteuses majeures en raison de ses propriétés à développer dans certaines conditions défavorables des torsades de pointes (trouble du rythme ventriculaire et allongement de l'espace QT). Ainsi, les risques sont majorés en cas d'association avec les antiprotéases (indinavir, ritonavir), les antifongiques azolés (fluconazole, kétoconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole) par voie orale ou parentérale et les macrolides (sauf la spiramycine) en raison d'une diminution de son métabolisme hépatique par inhibition du CYP3A4. D'autre part, l'association du cisapride est contre-indiquée avec le diphémanil méthylsulfate, les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine et disopyramide) et de classe III (amiodarone et sotalol), le bépripil, la sparfloxacine, la moxifloxacine, la téliothromycine, les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sultopride, dropéridol, pimozide), la vincamine et l'halofantrine, médicaments capables de provoquer des torsades de pointe et/ou d'allonger l'intervalle QT.

Prévention des effets indésirables

Pour les antiacides et les antisécrotoires, se reporter au chapitre sur le traitement de l'ulcère gastro-duodénal.

► **Alginates**

En raison de la présence d'aluminium et de calcium, il faut éviter les traitements prolongés à forte posologie afin d'éviter les risques de déplétion phosphorée et de constipation, et la survenue possible d'hypercalcémie avec risque de lithiase rénale et d'insuffisance rénale.

Il faudra tenir compte de l'apport de sodium en cas de régime hyposodé ou sans sel strict, ainsi que de l'apport de saccharose dans les comprimés à mâcher chez le diabétique ou en cas de régime sans sucre.

► Prokinétiques

De par leur activité pharmacologique, les effets indésirables liés à l'utilisation des prokinétiques sont plus nombreux et plus fréquents.

• Domperidone

Elle présente l'avantage d'une quasi-absence de passage de la barrière hématoencéphalique, ce qui lui procure une bonne tolérance au niveau central. L'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux est exceptionnelle et liée à une perméabilité anormale de la barrière hématoencéphalique consécutive à une immaturité ou une lésion et/ou à un surdosage. De même, une augmentation de la prolactinémie peut entraîner une gynécomastie, aménorrhée et galactorrhée. Pour éviter ces risques, il conviendra d'éviter les doses fortes et les traitements prolongés. Enfin, des crampes abdominales, des diarrhées, des céphalées, une nervosité et des allergies (rash, urticaire) ont été signalées.

• Métoclopramide

Lors de traitement prolongé à fortes doses, de nombreux effets indésirables ont été rapportés : somnolence, lassitude, vertiges, céphalées, insomnie et tendance dépressive, troubles endocriniens liés à une hyperprolactinémie avec gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée, diarrhées et gaz intestinaux, hypotension et sudation. Il convient dans ces situations de réduire les posologies.

Une recrudescence des crises chez l'épileptique et une méthémoglobinémie réversible chez le nouveau-né ont été signalées. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté.

Des troubles extrapyramidaux et symptômes parkinsoniens ont été décrits particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune avec dyskinésies aiguës, mouvements anormaux de la tête et du cou, spasmes de la face, crises oculogyres, protrusion de la langue, difficultés de déglutition, dysarthrie, hypertonie généralisée. Ces réactions sont précoces, après une seule administration et réversibles à l'arrêt du traitement. Dans cette situation, il est conseillé de stopper le métoclopramide et d'entreprendre si besoin un traitement symptomatique.

Des dyskinésies tardives sont possibles chez les sujets âgés lors de traitement prolongé.

• Cisapride

Le souci majeur du cisapride reste sa faculté à allonger l'espace QT dans certaines situations : prématurés, patients polymédicamentés, porteurs d'anomalies cardiaques, facteurs favorisants (troubles électrolytiques, QT long congénital). Il faudra, par conséquent, effectuer une surveillance étroite de la fonction cardiaque dans ces situations afin d'éviter l'apparition de troubles du rythme ventriculaire ou de torsades de pointes. Des effets digestifs de type diarrhée, borborygmes et crampes abdominales peuvent survenir de façon transitoire. Lors d'une diarrhée chez l'enfant, il con-

vient de réduire les doses. Enfin, quelques cas isolés de réactions d'hypersensibilité, céphalées légères et transitoires, sensations de tête vide, somnolence, vertiges, gynécomastie, galactorrhée (liées à une hyperprolactinémie), convulsions, syndromes extrapyramidaux et augmentation de la fréquence mictionnelle ont été rapportés de façon exceptionnelle.

CONSEILS AU PATIENT

Règles d'hygiène de vie. — Seules les mesures posturales, à savoir la surélévation de la tête du lit de 10 à 15 cm, ont prouvé leur efficacité, qui reste cependant limitée et contraignante.

Des précautions, davantage basées sur des données physiopathologiques et pharmacologiques que cliniques, peuvent accompagner le traitement médicamenteux du RGO sans pour autant le remplacer :

- éviter les repas abondants, notamment le soir ;
- éviter les efforts physiques postprandiaux, les positions penchées en avant (ménage, jardinage) ;
- éviter les vêtements trop serrés entraînant une hyperpression abdominale (corsets, gaines, ceintures, préférer les bretelles) ;
- éviter certains aliments stimulants la sécrétion acide gastrique : graisses, épices, condiments, vinaigre, vin, bière, alcools, moutarde, piments ;
- éviter les facteurs abaissant la pression du SIO : café, menthe, chocolat ;
- éviter les boissons gazeuses, les chewing-gums ;
- réduire au maximum la consommation de tabac : la nicotine diminue la pression du SIO ;
- éviter certains médicaments : anticholinergiques, théophylline, antagonistes calciques, dérivés nitrés, nifédipine, œstrogénostatifs. Cependant, si ces médicaments sont indispensables dans des indications justifiées, leur utilisation sera poursuivie ;
- diminuer l'excédent pondéral par normalisation du poids ;
- éviter le décubitus après les repas, respecter un intervalle de 2 heures entre les repas et le coucher.

Devant l'aspect contraignant de ces mesures, le traitement médicamenteux est plus efficace.

Observance thérapeutique. — La compliance au traitement médicamenteux est garante de la réussite thérapeutique et doit faire l'objet d'une information minutieuse au patient :

- expliquer le mécanisme du RGO, tout en rassurant le patient sur la bénignité habituelle de cette affection ;
- respecter la durée du traitement ;
- respecter les posologies ;
- éviter l'automédication en cas de symptômes prolongés ou récidivants : le RGO fait l'objet d'une forte automédication qui peut conduire à un échec thérapeutique, un retard de consultation et la survenue de complications ;
- décaler la prise des antiacides de 2 heures avec les autres médicaments ;
- signaler les effets indésirables.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Reflux gastro-œsophagien

Le RGO se définit comme le passage intermittent ou permanent d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage. Il devient pathologique quand les épisodes de reflux sont trop fréquents, trop prolongés ou quand ils entraînent des lésions de la muqueuse œsophagienne (œsophagite). Il résulte soit d'une incompétence de la barrière antireflux, soit d'une mauvaise clairance acide œsophagienne suite à un trouble du péristaltisme de l'œsophage.

Un **pyrosis** suivi de régurgitations acides ou alimentaires constitue les éléments cliniques du diagnostic du RGO simple. La complication principale du RGO est l'**œsophagite** qui peut être non sévère, sévère ou compliquée. Le risque d'œsophagite augmente au-delà de 60 ans.

Le diagnostic du RGO repose sur l'analyse précise des symptômes révélateurs, typiques ou atypiques, et du contexte médical (âge, facteurs de risque). En cas de signes d'alarme ou d'âge supérieur à 50 ans, la présence de symptômes typiques requiert une endoscopie digestive haute. L'endoscopie sera pratiquée également en cas de symptômes atypiques digestifs ou extradigestifs.

Stratégie thérapeutique

L'attitude actuelle de la prise en charge est une stratégie thérapeutique graduée associée à des règles hygiéno-diététiques et posturales. Les critères de choix principaux reposent sur la présence de symptômes typiques ou atypiques, leur fréquence et le stade de gravité de la maladie.

Les **antiacides alginates** ou les **anti-H2 faiblement dosés** (ranitidine 75 mg, cimétidine 200 mg, famotidine 10 mg) seront utilisés en première intention au moment des douleurs (à la demande) dans les RGO simples typiques espacés sans complication.

En cas de **symptômes typiques rapprochés**, un traitement de 4 semaines est entrepris par IPP à demi-dose (oméprazole 10 mg, lansoprazole 15 mg), ou anti-H2 à dose standard.

Lors d'un traitement au long cours, la préférence va aux IPP à demi-dose ou à dose standard en cas de récurrences fréquentes ou précoces.

Enfin, en cas d'**œsophagite non sévère**, l'utilisation des antisécrotoires, IPP de préférence pendant 4 semaines à doses adaptées, permet de cicatriser les lésions, et en cas d'œsophagite sévère ou compliquée, les IPP seront utilisés d'emblée à dose standard pendant 8 semaines.

La voie orale sera toujours préférable et les posologies seront adaptées en fonction de l'intensité des symptômes.

Chez la **femme enceinte**, les antiacides et les alginates associés aux mesures hygiéno-diététiques constituent la base du traitement.

Optimisation thérapeutique

Les **alginates** et les **antisécrotoires** sont très maniables et très bien tolérés dans l'ensemble. En revanche, les **prokinétiques** possèdent des effets indésirables plus fréquents. La **dompéridone** et le **métoclopramide** peuvent être responsables de syndromes extrapyramidaux. Ils ne seront pas utilisés en cas de dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques. Le **cisapride** est susceptible d'allonger l'espace QT et d'entraîner des torsades de pointes dans certaines situations : troubles électrolytiques, atteintes cardiaques, patients polymédicamentés.

Le **cisapride** est contre-indiqué avec les inhibiteurs enzymatiques tels que macrolides, antiprotéases, antifongiques imidazolés, en cas de bradycardie, d'hypokaliémie. Le **métoclopramide** est déconseillé avec la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les neuroleptiques.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : reflux gastro-œsophagien

simple. Madame X., 48 ans, mère de trois enfants, sans antécédent particulier, se plaint d'épigastralgies à type de brûlures remontant dans le thorax, dans la région sternale.

Depuis environ 3 ans, elle avait régulièrement quelques aigreurs, souvent dans un contexte postprandial ou lorsqu'elle se baissait pour faire son ménage. Le simple fait de changer de position, d'avaler un verre d'eau ou de prendre un biscuit faisait disparaître ces acidités.

Elle avait pris l'habitude d'avoir sur elle quelques pastilles de *Rennie*. Récemment, cette consommation s'est accrue.

Elle est surtout très gênée par un pyrosis qui la réveille au milieu de la nuit, l'obligeant à s'asseoir dans le lit et à descendre dans la cuisine pour prendre un verre de lait.

Cette situation s'est partiellement amendée avec la prise occasionnelle de *Phosphalugel* conseillée par une amie, mais l'effet du sachet, s'il est immédiat, n'empêche pas la récurrence du pyrosis la nuit suivante.

L'interrogatoire apprend qu'elle avait déjà présenté des acidités gastriques à la fin de ses deux dernières grossesses mais que tout avait disparu après l'accouchement.

Elle ne se plaint d'aucun autre signe digestif. L'examen clinique est normal, sans douleur épigastrique ou abdominale provoquée par la palpation. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. L'état général est bon, avec même une certaine pléthore : 74 kg pour une taille de 1,64 m. Madame X., qui pesait 55 kg à l'âge de 20 ans, avait pu reprendre un poids de 64 kg après le dernier accouchement, mais depuis quelques années, avec l'instauration d'un traitement hormonal, elle prend régulièrement du poids.

QUESTIONS

1. Parmi les éléments cliniques exposés dans ce cas, quels sont ceux qui orientent le diagnostic?
2. Quels peuvent être les facteurs favorisant cette situation?
 - a) Âge et sexe.
 - b) Trois grossesses.
 - c) Automédication.
 - d) Surpoids.
 - e) Traitement hormonal substitutif.
3. Expliquer quelles sont les raisons qui conduisent à un examen cardio-pulmonaire?
4. Un examen complémentaire est-il justifié? Pourquoi?

5. Quelle est la démarche thérapeutique de première intention?

- a) IPP à dose standard.
- b) IPP à demi-dose.
- c) Antiacides.
- d) Alginates.
- e) Anti-H2 à dose standard.
- f) Anti-H2 faiblement dosés.

Après une amélioration passagère des symptômes, le pyrosis et les régurgitations acides reprennent avec une fréquence plus grande.

6. Quelle sera la démarche thérapeutique dans ce cas?

- a) Association anti-H2-cisapride.
- b) Antiacides à dose forte.
- c) IPP à demi-dose.
- d) Anti-H2 à dose standard.
- e) IPP à dose standard.

RÉPONSES

1. La symptomatologie décrite par cette personne est typique d'un reflux gastro-œsophagien : pyrosis nocturnes, régurgitations acides, postprandiales, position penchée en avant. Elle ne présente pas de signes d'alarme. Elle a moins de 50 ans.
2. **b), d), e)**
Les principaux facteurs favorisant cette situation sont :
 - les trois grossesses ;
 - un surpoids ;
 - un traitement hormonal substitutif.
3. On ne peut imputer des manifestations thoraciques à un RGO qu'après avoir éliminé une pathologie cardiaque ou pulmonaire.
4. Il n'est pas nécessaire de pratiquer d'examen complémentaire de type endoscopie digestive haute car la symptomatologie est typique sans signes d'alarme et la patiente a moins de 50 ans.
5. **c), d), f)**
Dans cette situation, le traitement de première intention repose sur un traitement à la demande par des antiacides, des alginates ou des anti-H2 faiblement dosés (deuxième paragraphe du *Critères de choix thérapeutique*).
6. **c), d)**
Devant les récurrences précoces à l'arrêt du traitement, une résistance aux alginates ou anti-H2 et une fréquence plus grande des symptômes, la stratégie thérapeutique repose sur des antisécrétoires, soit des IPP à demi-dose ou des anti-H2 à dose standard.

Cas n° 2 : œsophagite. Madame Y., 72 ans, porteuse d'une hernie hiatale déjà documentée par un transit baryté œso-gastrique, 15 ans auparavant, se plaignait de rares épigastralgies et d'aigreur qu'elle négligeait, se contentant de petits moyens.

Elle consulte en raison de douleurs lors de la déglutition de liquides chauds tels que le café ou le potage avec l'impression d'une plaie à vif, d'une brûlure, et parfois d'une sensation de blocage œsophagien lors de l'ingestion d'aliments solides de gros volume.

Par l'interrogatoire, on apprend l'aggravation progressive de ses ennuis digestifs depuis ces dernières années, l'existence de régurgitations alimentaires et acides dans la bouche, et surtout récemment la survenue régulière d'ennuis nocturnes.

Un premier traitement associant *Gaviscon* et *Motilium* l'a un peu soulagée mais de façon incomplète avec des troubles récidivant dès l'arrêt des médicaments. Une fibroscopie est réalisée.

Elle met en évidence des ulcérations longitudinales du bas-œsophage, confluentes, se terminant sur un cardia ascensionné à 34 cm des arcades dentaires.

QUESTIONS

1. Quels sont les éléments présentés pouvant prédisposer à la pathologie développée par cette patiente?
2. La fibroscopie est-elle vraiment indispensable?
3. Quel est le stade de l'œsophagite?
4. Quelle sera la stratégie thérapeutique dans cette situation?

RÉPONSES

1. Cette patiente est âgée et présente une hernie hiatale ancienne pouvant être à l'origine d'un reflux gastro-œsophagien évoluant progressivement vers une œsophagite sans traitement.
2. La fibroscopie réalisée est justifiée devant l'âge de la patiente et surtout devant la résistance au traitement antireflux entrepris.
3. La fibroscopie permet de mettre en évidence une œsophagite compliquée sévère (stade II ou III).
4. La stratégie thérapeutique recommandée dans cette situation est l'utilisation d'antisécrétoire à dose normale à savoir un IPP en première intention à dose standard pendant 8 semaines.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AFSSAPS — Les antiulcéreux : indications chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000, 24, 447-460.
- AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. — Guidelines for the diagnosis and treatment of gastro-œsophageal reflux disease. *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, 2165-2173.
- ANONYME — Antiulcéreux. Agence du médicament, fiches de transparence, 1997.
- ANONYME — Impact Internat. n° 8. *Thérapeutique*, avril 1998.
- ANONYME — Oméprazole ou Lansoprazole dans le reflux gastro-œsophagien. *Revue Prescrire*, 1998, 18 (184), 326-328.
- ANONYME — Ranitidine dans le reflux gastro-œsophagien. *Revue Prescrire*, 1998, 18 (189), 733-735.
- ANONYME — Points clés : Patients ayant un RGO. *Revue Prescrire*, 2006, 26 (278 suppl), 86-89.
- ANONYME — *Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Recommandations de la conférence de consensus*. 21-22 janvier 1999, Paris.
- BOUVENOT G., DEVULDER B., GUILLEVIN L., QUENEAU P., SCHAEFFER A. — *Pathologie médicale : gastro-entérologie*. tome 4. Masson, Paris, 1995.
- BRULEY DES VARANNES S. — Modalités thérapeutiques actuelles du reflux gastro-œsophagien. *La Lettre du Pharmacologue*, 2005, 19 (2), 43-49.
- DOROSZ P. — *Guide pratique des médicaments*. 26^e Édition, Maloine, Paris, 2006.
- DUCROTTE P., RIACHI G. — Reflux gastro-œsophagien. *Rev. Praticien*, 1996, 46, 761-767.
- HAS — *Prescription des examens complémentaires dans le reflux gastro-œsophagien chez l'adulte en gastroentérologie*. Juin 2005.
- VIDAL — *Recommandations et pratiques : 100 stratégies thérapeutiques référencées*, 2006.
- ROQUIER-CHARLES D. — Le reflux gastro-œsophagien. *Actualités pharmaceutiques*, 1994, 326, 27-28.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	248
Épidémiologie	248
Étiologie et pathogénie	248
Étiopathologie	249
Recto-colite hémorragique	249
Maladie de Crohn	249
Clinique	250
Recto-colite hémorragique	250
Maladie de Crohn	250
Manifestations extra-intestinales de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn	251
Cancers et pathologies inflammatoires du tube digestif	251
Diagnostic	252
Critères de choix thérapeutique	252
Traitement médical	253
Stratégie thérapeutique	254
Glucocorticoïdes	254
Anti-inflammatoires aminosalicylés	255
Immunosuppresseurs	257
Biothérapies	257
Traitement chirurgical	259
Optimisation thérapeutique	260
Optimisation posologique	260
Glucocorticoïdes	260
Anti-inflammatoires aminosalicylés	260
Immunosuppresseurs	260
Biothérapies	260
Prévention de l'iatropathologie	261
Prévention des risques majeurs	261
Prévention des effets indésirables	262
CE QU'IL FAUT RETENIR	264
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	265
Références bibliographiques	268

13

Traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn

Chapitre révisé pour cette édition par :

Bruno Bonaz

*Professeur des universités,
faculté de médecine de Grenoble,
praticien hospitalier gastro-entérologue,
CHU de Grenoble, France*

Magalie Baudrant

*Pharmacien assistante spécialiste,
pôle pharmacie CHU de Grenoble, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Alain Astier

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Henri-Mondor, Créteil;
professeur, pharmacie clinique,
Nancy, France*

Nos remerciements à

Mehdi Medjoub

pharmacien assistant spécialisé

Cécile Fournel

*interne en pharmacie au département de pharmacie
du CHU de Besançon, pour la relecture
et la révision définitive de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

Les pathologies inflammatoires du tube digestif (*Inflammatory Bowel Diseases*) désignent généralement des maladies inflammatoires chroniques, d'origine indéterminée, affectant le tractus digestif.

Ces pathologies sont caractérisées cliniquement par des ulcérations chroniques récurrentes de différents segments du tube digestif. Elles évoluent en général par poussées (crises) survenant après des périodes de rémissions plus ou moins longues. Leur diagnostic est d'exclusion, avec des localisations anatomiques des lésions variées, rendant difficile une classification détaillée. On peut cependant les classer en deux groupes principaux : recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH ; également appelée recto-colite chronique hémorragique, *Ulcerative Colitis*) et maladie de Crohn (MC, *Crohn's Disease*). Si la RCUH affecte essentiellement les étages inférieurs du tube digestif (rectum et côlon), la MC peut affecter, de façon discontinue, l'ensemble du tractus digestif : muqueuse buccale, œsophage, estomac, duodénum, iléon et jéjunum. Cependant, la MC peut également affecter le côlon sous la forme de la maladie de Crohn colique. Ces pathologies peuvent être distinguées cliniquement et pathologiquement, ce qui permettra une prise en charge différentielle tant chirurgicalement que médicalement.

La caractéristique inflammatoire des muqueuses induit un tableau clinique impliquant une diarrhée, de la fièvre et des douleurs abdominales. Du fait de l'irritation persistante du tube digestif, les problèmes nutritionnels, de type malabsorption, sont nombreux et feront souvent l'objet d'une prise en charge diététique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence de ces pathologies varient légèrement d'une étude à l'autre. Ce sont des pathologies assez communes dans les pays développés (Europe, Canada, États-Unis). Les colites hémorragiques, toutes localisations confondues, représentent une incidence de 6 à 8 cas pour 100 000 habitants avec une prévalence de l'ordre de 70 à 150 cas pour 100 000 habitants. La MC semble moins fréquente (incidence : 2/100 000 ; prévalence : 20 à 40/100 000). Ces pathologies semblent affecter préférentiellement des patients de type caucasien avec une incidence 3 à 6 fois supérieure chez ceux d'origine juive, avec un sex-ratio équilibré. Le pic d'occurrence de ces pathologies est situé entre 15 et 35 ans mais elles peuvent être observées à tous les âges. Une incidence familiale a été démontrée, conduisant à penser à une prédisposition génétique associée à des facteurs d'environnement dans la pathogénie de ces maladies.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGENIE

Bien que les causes de ces pathologies demeurent largement controversées, plusieurs facteurs communs suggèrent des facteurs étiologiques prédominants : génétiques, infectieux, immunologiques et psychologiques.

La répartition ethnique de ces maladies est en faveur d'une prédisposition génétique. En 2001, des mutations d'un premier gène de susceptibilité CARD15-NOD2, situé sur le chromosome 16, ont été identifiées chez des patients caucasiens atteints de maladie de Crohn. Leur présence semble associée à une atteinte iléale, fibro-sténosante, mais les relations avec le profil évolutif de la maladie et la réponse thérapeutique restent mal connues. D'autres chromosomes sont probablement impliqués dans la maladie de Crohn, notamment les chromosomes 3, 7 et 12. Aucun gène ni marqueur prédictif n'ont été mis en évidence à ce jour dans la RCUH.

Du fait du caractère inflammatoire chronique de ces maladies, des origines infectieuses ont été évoquées. Cependant, bien que certains agents pathogènes soient susceptibles d'entraîner des iléites aiguës, la causalité infectieuse de la RCUH et de la MC n'est pas clairement démontrée. L'importance des manifestations extra-intestinales observées dans ces pathologies digestives (arthrite, péricholagogioses), qui peuvent manifester des pathologies auto-immunes, ainsi que l'efficacité thérapeutique certaine d'agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou la ciclosporine, sont en faveur d'une composante immunologique forte. Certains patients présentent des anticorps circulants aux entérocytes, aux lipopolysaccharides d'*Escherichia coli*, ainsi qu'à des xénoprotéines, notamment d'origine lactée. Des déficiences en IgA et la présence de complexes immuns locaux ont été évoquées.

Des perturbations de la réponse cellulaire immunitaire sont fréquemment observées (anergie, baisse des lymphocytes T circulants). Il est probable cependant que celles-ci soient plus une conséquence de l'inflammation digestive chronique qu'une composante causale, du fait de leur non-spécificité. Schématiquement on peut donc affirmer que, si des composantes immunologiques sont probablement impliquées dans certaines formes de ces pathologies, une démonstration définitive de leurs rôles reste à faire.

Le rôle du comportement alimentaire et du tabac dans l'apparition de la MC a été discuté. Il a cependant été établi que les patients souffrant de MC avaient une diète plus riche en sucres raffinés que les patients du groupe contrôle. De même, le tabagisme était plus important chez ce type de patients que dans la population générale. Le rôle des radicaux libres d'origine alimentaire semble important, puisque plusieurs médicaments actifs dans ces pathologies possèdent une action antiradicalaire certaine. L'implication de facteurs psychologiques déclenchants et/ou favorisants semble assez bien démontrée. Un stress important, une angoisse ou une dépression favorise l'exacerbation des symptômes et les épisodes de poussées, caractéristiques de ces pathologies. En conséquence, si des facteurs psychologiques ne peuvent être considérés comme responsables de l'origine de ces maladies, ils en modifient certainement l'évolution donc les symptômes et les traitements afférents.

En résumé, on peut affirmer que l'origine de ces pathologies reste obscure. Celle-ci est certainement plurifactorielle. Cependant, suite à une prédisposition génétique, il semble que de nombreux facteurs endogènes ou exogènes, notamment environnementaux, puissent induire l'apparition des

symptômes et surtout influencer sur leur importance relative, de même que sur l'évolution naturelle de la maladie.

ÉTIOPATHOLOGIE

Recto-colite hémorragique

Dans la RCUH, une inflammation régulière de la muqueuse colique est classiquement observée. Celle-ci est régulière et continue, sans zones saines. L'inflammation est rétrograde, à point de départ rectal (95 % des cas) avec une extension régulière mais variable vers le côlon. Ce caractère très distinctif de la MC implique, de façon variable, l'ensemble du tube digestif. La surface de la muqueuse est profondément altérée et ulcérée. La sous-muqueuse est infiltrée de façon diffuse par de nombreux neutrophiles. Des abcès cryptiques sont souvent observés, avec infiltration de ces cryptes par les neutrophiles. Ces abcès sont caractéristiques mais non spécifiques de la RCUH. On note fréquemment des pertes épithéliales avec diminution des cellules productrices du mucus (*goblet cells*) et un œdème submucosal. Au décours de plusieurs poussées, on note une fibrose submucosale modérée avec des régénérations induisant des plages d'épithélium cryptique irrégulier (figure 13.1 ; tableau 13.1). Contrairement à la MC, les plans profonds ne sont pas impliqués. Cependant, dans les RCUH sévères, la paroi intestinale peut devenir très fine, avec une muqueuse dénudée dont l'aspect inflammatoire s'étend à la séreuse, pouvant conduire à des perforations. Le caractère récurrent de l'inflammation conduit à un aspect de chronicité. La fibrose induit une rétraction longitudinale (strictures) avec raccourcissement et perte de l'apparence haustrale, montrant des images radiologiques en « tuyau de pipe ». Des pseudo-polypes, liés aux zones régénératrices, forment des protubérances à l'intérieur du lumen. Au long terme, la surface épithéliale montre des caractéristiques de dysplasies avec altérations cellulaires et nucléaires, d'aspect précancéreux, associées à un risque élevé de carcinome, qui peuvent faire discuter une colectomie préventive.

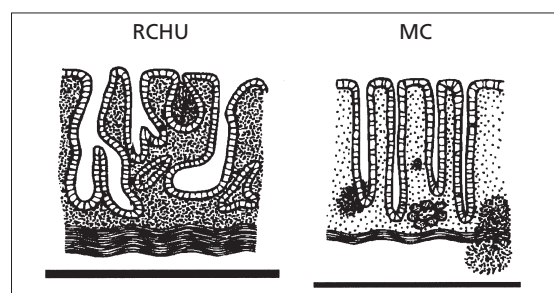


Figure 13.1. Coupes histologiques de biopsies coliques illustrant les différences entre recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn (d'après Misiewicz, 1987).

Tableau 13.1. Caractéristiques histopathologiques différentielles entre recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn.

Caractéristiques	RCUH	MC
Cellules mucoproductrices	Déplétées	Normales
Abcès cryptiques	Fréquents	Rares
Architecture glandulaire	Dystrophique	Normale
Infiltrats lymphocytaires	Uniformes	Par Zones
Granulomes	Absents	Présents
Sous-muqueuse	± Normale	Inflammées
Muscleuse	Épaissie	Normale

Maladie de Crohn

Dans la MC, et contrairement à la RCUH, une inflammation s'étend à l'ensemble du tube digestif avec des zones de discontinuité. Environ 30 % des MC impliquent l'iléon terminal, 30 % le côlon seul et 40 % une localisation iléo-colique (côlon droit). Dans 50 % des cas de MC colique, et contrairement à la RCUH, le rectum est sain. Au niveau tissulaire, l'inflammation affecte l'ensemble des plans anatomiques de la paroi intestinale, impliquant le mésentère et les ganglions lymphatiques locaux. Des strictures coliques sont également observées. Cependant, les caractéristiques de l'inflammation sont identiques quelle que soit la localisation.

Microscopiquement, une caractéristique de la MC est la présence d'un granulome inflammatoire, non observé dans la RCUH, ce qui permet un diagnostic différentiel par biopsie coloscopique (figure 13.1 ; tableau 13.1).

À un stade initial de la maladie, l'iléon terminal apparaît hyperémique avec une paroi œdémateuse et des ganglions mésentériques amollis et rubéfiés. On note souvent une iléite conduisant à une entérite localisée qui évolue souvent favorablement. Bien que les causes de celle-ci puissent être variées, on note la présence de *Yersinia enterocolitica* dans près de 80 % des cas.

Dans un stade évolutif, l'aspect macroscopique du tube digestif s'altère de façon caractéristique. La paroi s'épaissit avec une diminution du diamètre du lumen, conduisant à des sténoses caractéristiques affectant tous les étages intestinaux et pouvant aller jusqu'à l'occlusion. Le mésentère est épaissi avec des infiltrations s'étendant sur la surface séreuse « en doigts de gant ». Contrairement à la RCUH, la muqueuse reste longtemps peu altérée. À un stade avancé, celle-ci peut cependant présenter un aspect nodulaire traduisant une ulcération initialement de la muqueuse qui s'étend ultérieurement à la sous-muqueuse et à la muscleuse, formant ainsi des canaux intrapariétaux et conduisant à des fissures pariétales et à des fistules. Ces fistules, caractère différentiel avec la RCUH, peuvent impliquer les anses intestinales adjacentes, le côlon, le péritoine ou d'autres organes comme la vessie ou le vagin et même aboutir à la paroi abdominale. On peut observer une inflammation du

péritoine péricolique (péricolite). Les altérations transpariétales, séreuses et mésentériques peuvent également conduire à des adhérences des anses intestinales (périduodé-nite) qui, associées à une réaction fibreuse péritonéale, se traduisent par une masse abdominale palpable.

CLINIQUE

Recto-colite hémorragique

La RCUH se traduit essentiellement par des douleurs abdominales associées à des épisodes de diarrhées sanglantes. Initialement, les selles sont en alternance semi-solides et liquides, faiblement sanglantes et sans signes systémiques. Une fièvre et une perte de poids sont également observées dans les stades plus sévères. À ces stades, les selles sont liquides, contenant du sang non digéré et du pus. On note alors les signes cliniques et biologiques de déshydratation et d'anémie normocytaire. L'examen clinique, au stade modéré, est souvent aspécifique avec abdomen distendu. Dans des stades plus avancés, la perte de poids, la déshydratation et les douleurs sont plus évocatrices. Les signes extradigestifs impliquent une arthrose, des signes cutanés et des altérations hépatiques (tableau 13.2).

Les signes biologiques sont ceux associés à la déshydratation et aux pertes électrolytiques par diarrhées profuses et sanglantes et à l'inflammation chronique : hypoalbuminémie, hémocrite abaissé, hypokaliémie, hypocalcémie et hypomagnésémie, augmentation de la VS et de la CRP. Ces paramètres sont d'autant plus altérés que le stade de la maladie est avancé.

L'histoire naturelle est dominée par le caractère poussées/rémissions et les facteurs externes (prises alimentaires, stress). Il est courant de constater des rémissions d'une année après le syndrome inaugural. La sévérité des symptômes est directement liée au degré d'envahissement rétrograde du rectum, puis du côlon. Un stade mineur, peu symptomatique (rectorragies, ténésme) et sans implications extradigestives, est caractérisé par une atteinte limitée au rectum (recto-proctite ulcéreuse) ou au rectum et au sigmoïde (recto-sigmoïdite ulcéreuse). Les stades plus sévères sont caractérisés par un envahissement colique total avec signes extradigestifs. Dans près de 85 % des cas, la RCUH reste limitée à un stade mineur ou modéré, ne nécessitant pas de prise en charge lourde (hospitalisation). Dans 15 % des cas, l'évolution peut être plus sévère, induisant des douleurs intenses et des diarrhées profuses, véritable urgence médicale, notamment du fait du risque de déshydratation aiguë et de perforation. La dilatation toxique du côlon (mégacôlon toxique) est observée dans un certain nombre de cas.

Une fréquence accrue des carcinomes coliques a été clairement démontrée dans les RCUH sévères.

Maladie de Crohn

Dans la MC la présentation clinique dépend largement du site anatomique impliqué. Dans la MC colique les symptômes impliquent des diarrhées profuses, mais rarement san-

glantes et des douleurs abdominales souvent plus intenses que dans la RCUH. Les saignements traduisent en général une extension rectale et une atteinte transpariétale, signes de gravité. Les manifestations systémiques sont plus fréquemment observées dans les localisations coliques que dans les localisations extracoliques (tableau 13.2).

La MC intestinale est plus classiquement observée chez l'adulte jeune qui se présente avec une histoire de fatigue, de perte pondérale, de diarrhées chroniques et de douleurs abdominales. Ces symptômes sont souvent accompagnés de fièvre modérée, perte d'appétit, nausées et vomissements. La localisation des douleurs, limitées ou de type colique, reflète le degré d'envahissement. Les diarrhées sont modérées et peu sanglantes. Le diagnostic différentiel avec une appendicite aiguë est souvent délicat à ce stade.

Le degré d'envahissement peut se traduire par des signes initiaux de fistules, notamment entéro-vésicales. Les signes de dénutrition sont communs à un stade avancé.

Les complications de la MC sont souvent majeures avec :

- obstruction intestinale et occlusion ;
- formation de fissures et de fistules ;
- fréquence accrue de carcinomes.

Tableau 13.2. Signes cliniques et pathologiques comparatifs de la recto-colite-ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn.

	RCUH	MC
<i>Clinique</i>		
Diarrhées	++	++
Rectorragies	++	+
Douleurs abdominales	+	++
Fistules	±	++
Strictures	+	++
Atteintes du grêle	±	++
Atteintes rectales	+++	++
Signes extradigestifs	+	+
Risques de carcinomes	+	±
Masse palpable	0	++
<i>Pathologie</i>		
Atteintes transpariétales	±	++
Atteintes continues	++	0
Atteintes discontinues	0	++
Granulomes	0	++
Fibroses	±	++
Fistules	±	++
Atteintes mésentériques	0	++
Atteintes ganglionnaires	0	++
Mégacôlon toxique	+	±

L'obstruction intestinale, due aux sténoses caractéristiques de la MC, apparaît chez 20 à 30 % des patients au cours de l'évolution de leur maladie. C'est une urgence chirurgicale. La formation de fistules est complexe avec des tableaux variés : fissures rectales, abcès périrectal, fistules rectales, vésicales. Ces complications induisent de nombreuses pathologies associées, notamment infectieuses, et des désordres hydroélectrolytiques. Le mégacôlon toxique est une complication moins fréquente de la MC que de la RCUH. Une fréquence accrue des carcinomes coliques et intestinaux est observée mais moins importante que dans la RCUH. Dans la MC iléale les troubles de la réabsorption des sels biliaires induisent l'apparition de calculs dans près de 30 % des cas. L'hyperabsorption des oxalates alimentaires conduit à une fréquence élevée de calculs rénaux à oxalate de calcium.

Manifestations extra-intestinales de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn

De nombreuses manifestations extra-intestinales sont observées lors de ces pathologies. Leur cause est souvent inconnue. On peut ainsi distinguer : les manifestations articulaires, cutanées, hépatiques et de dénutrition.

Manifestations articulaires. — Elles sont fréquentes (25 % des patients). Elles vont d'une arthralgie banale à des arthrites aiguës, douloureuses. Ces arthrites sont non déformantes, mono- ou polyarticulaires et affectent généralement les coudes, les poignets et les chevilles. Elles sont plus fréquentes dans les localisations coliques que dans celles du grêle. Elles sont non infectieuses, avec liquide de ponction stérile, et les tests d'arthrites spécifiques (anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, latex-LE) sont négatifs. On observe également des arthrites centrales (spondylarthrite rhumatoïde ankylosante) qui ne sont pas corrélées à l'état inflammatoire du tube digestif. Cette pathologie peut précéder les signes digestifs et est fréquemment associée à la présence d'un antigène HLA-B27. Elle persiste souvent même après un traitement chirurgical et/ou médical induisant une rémission des symptômes digestifs.

Troubles cutanés. — Ils sont présents chez 15 % des patients et sont plus fréquents en cas d'inflammation colique. Ils corréleront avec le degré d'inflammation digestif. L'érythème noueux (*Erythema nodosum*) est en général bénin et guérit sans cicatrices. Une lésion ulcéreuse, le *Pyoderma gangrenosum*, affecte le tronc et guérit avec des cicatrices. Les ulcères aphteux de la bouche sont communs chez 10 % des patients durant les poussées, puis régressent. Les lésions oculaires sont présentes dans 5 % des cas (épislérinite, uvéite). Elles sont souvent sévères et corréleront avec le degré d'inflammation. Elles régressent après colectomie.

Troubles hépatiques. — Ils sont communs. Ces troubles sont, en général, la conséquence d'une pathologie sévère induisant une malnutrition chronique. La néoglucogenèse par la fonte de la masse grasse induit une infiltration graisseuse du foie et une hépatite focale aspécifique avec élévation modérée des transaminases. La carence protéique conduit à des altérations de la synthèse protéique. Les troubles hépatiques peuvent être également le reflet de la corticothérapie, systématiquement employée dans le traitement médical de la RCUH et de la MC. On observe également une péricholangiose non progressive, sans composante clinique avec une faible augmentation des phosphatases alcalines. La cholangiose sclérosante est une complication rare qui résiste aux traitements. Une incidence plus élevée d'une hépatite chronique active, évoluant vers la cirrhose et le carcinome hépatique a été notée.

Manifestations de dénutrition par malabsorption et pertes digestives. — Elles sont augmentées et directement corrélées au degré d'atteinte, ainsi qu'à la localisation. Elles sont plus fréquentes en cas d'implication du grêle, lieu d'absorption des nutriments et oligo-éléments. Elles sont surtout de type carence protéique du fait des pertes digestives et de la malabsorption. Les carences vitaminiques s'adressent à la vitamine B₁₂ et aux folates. Associées à une carence martiale par défaut d'absorption, ces carences compliquent l'anémie liée aux pertes digestives. Les pertes électrolytiques chroniques induisent des pathologies de carence (tableau 13.3). La fréquence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose potentiellement accentuée par la corticothérapie justifie un dépistage précoce et une prise en charge adaptée. Ces malnutritions sont également compliquées après intervention chirurgicale radicale, type résection étendue du grêle. Elles justifient des mesures de nutrition entérale au long courset/ou parentérale pour mise au repos du tube digestif (préparation à une chirurgie).

Tableau 13.3. Pathologies liées à la dénutrition.

Déficits	Pathologies induites
Hypoprotéinémie	Œdèmes, retard de croissance
Zn	Agueusie, dermatoses
Ca	Ostéoporose, tétanies
Mg	Tétanies
Vit K	Troubles de l'hémostase
Vit C	Scorbut
Vit B ₁₂ , Folates, Fe	Anémie

Cancers et pathologies inflammatoires du tube digestif

Le risque néoplasique concerne essentiellement les cancers colorectaux, de l'intestin grêle et les lymphomes. Les études montrent que le risque de cancer colorectal observé dans la MC de localisation colique et la RCUH sont voisins. Il est estimé à 3 % après 10 ans d'évolution de la maladie, 6 % à 20 ans et 8 % à 30 ans pour la MC. Ce risque justifie la réalisation de coloscopies de dépistage

en cas de localisation colique étendue après 8 années d'évolution depuis le diagnostic.

Le risque de lymphomes induits est aujourd'hui le principal facteur limitant la prescription d'immunosuppresseurs. Des auteurs ont montré que, pour un patient traité par thiopurines, le risque de développer un lymphome était quatre fois supérieur à celui de la population générale. En 2006, l'Afsaps a rappelé aux professionnels de santé que des lymphomes hépatospléniques avaient été observés aux États-Unis chez des patients atteints de MC traitées de façon concomitante par infliximab et thiopurines. Des études épidémiologiques sont menées afin de mieux préciser ce risque.

DIAGNOSTIC

Comme dans toute pathologie, un diagnostic précis et une description fine du stade de la maladie permettront de poser les indications adéquates en termes de traitement médical et chirurgical.

Un diagnostic de RCUH ou de MC doit être évoqué devant toute présentation clinique impliquant des diarrhées chroniques, sanglantes ou non, des infections périanales et des douleurs abdominales persistantes. Devant la non-spécificité de symptômes, le diagnostic différentiel doit exclure :

- les hémorroïdes ;
- les carcinomes coliques ;
- les colites aiguës infectieuses notamment colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* ;
- l'amibiase ;
- les syndromes de malabsorption ;
- les fistules intestinales d'origine non RCUH ou MC ;
- les obstructions intestinales non RCUH ou MC.

Les signes biologiques sont peu spécifiques et reflètent ceux liés :

- à l'inflammation chronique ;
- aux diarrhées chroniques, sanglantes ou non ;
- aux atteintes hépatiques ;
- aux dénutritions.

Cependant, après le diagnostic initial, ces signes permettent d'apporter les mesures correctives adéquates, notamment en terme d'équilibre hydroélectrolytique, d'anémie et de déficits par malabsorption.

C'est la radiologie et les explorations endoscopiques qui sont les éléments cardinaux de diagnostic. Schématiquement, un transit baryté permet de visualiser les zones inflammatoires et, par conséquent, de faire un premier diagnostic du fait du caractère loco-régional de la RCUH et plus extensif de certaines localisations de la MC, ainsi que du caractère de continuité (RCUH) ou non (MC) des lésions. Il permettra également d'exclure un carcinome, des polypes, mais aussi de mettre en évidence les différents stades de l'atteinte muqueuse, notamment la stricture intestinale, la présence de pseudo-polypes et d'éventuelles fistules. La sigmoïdoscopie avec biopsie permet d'examiner l'état de la muqueuse et d'en prélever un échantillon qui permettra de prouver et d'explicitier la cause de l'inflammation.

L'uniformité de l'inflammation sera en faveur d'une RCUH. L'examen anatomo-pathologique permettra de différencier RCUH et MC.

Les explorations endoscopiques par voie haute permettront d'explorer des localisations de MC au niveau œsophagien, gastrique et iléo-duodénal.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Comme les causes de ces pathologies sont inconnues, le but des traitements sera d'en diminuer les symptômes et les conséquences, notamment en termes de nutrition et de manifestations extra-intestinales, ainsi que de prévenir les poussées et donc d'induire des périodes de rémission les plus longues possibles.

Deux stratégies thérapeutiques sont employées : le traitement médical et le traitement chirurgical.

Globalement, les stratégies sont similaires dans la RCUH et dans la MC et font appel aux mêmes médicaments. La chirurgie sera réservée soit à des complications spécifiques, soit à une réponse insuffisante à un traitement médical agressif. Cependant, la différence essentielle réside dans la plus faible réponse de la MC au traitement médical comparativement à la RCUH, induisant un recours plus fréquent à la chirurgie.

Le traitement médical est toujours proposé d'emblée et variera en fonction de la nécessité de traiter : soit un épisode aigu et d'induire une rémission (traitement d'attaque), soit de maintenir une rémission la plus complète possible (traitement d'entretien). Du fait de la chronicité des pathologies avec poussées, le traitement médical sera instauré en milieu hospitalier et poursuivi en ambulatoire après obtention de la rémission. Ce caractère ambulatoire impliquera donc de façon importante le pharmacien officinal. De plus, les conséquences ambulatoires postcolectomie devront également être prises en charge, notamment en termes d'entretien des stomies, de diététique, voire de support nutritionnel entéral ou parentéral.

Dans les poussées aiguës de RCUH, les traitements médicaux permettent ainsi d'obtenir jusqu'à 90 % de rémission. Une mortalité de l'ordre de 5 % est observée lors de ces poussées, un stade d'inflammation colique totale, un âge avancé ou la présence d'un mégacôlon toxique étant plus péjoratifs.

Dans la RCUH chronique, une récurrence est observée dans 75 % des cas, malgré le traitement médical, et 20 à 25 % des patients devront subir un traitement chirurgical (colectomie). Très généralement, la chirurgie entraînera une rémission quasi complète des symptômes.

Dans la MC, la réponse au traitement médical est moins favorable que dans la RCUH. L'efficacité du traitement médical est indépendante de la localisation de l'inflammation. Près de 66 % des patients devront subir une intervention chirurgicale au cours de l'évolution de leur maladie. Contrairement à la RCUH, dans laquelle la mortalité est plus observée lors du premier épisode aigu, son risque rela-

13. Traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn

tif augmente avec la durée d'évolution de la MC atteignant ainsi près de 10 %, malgré une prise en charge chirurgicale. Un indice composite : IAMC (Indice d'activité de la maladie de Crohn) permet de classer la sévérité des formes de MC : forme légère IAMC compris entre 150 et 220, forme modérée IAMC compris entre 220 et 450, forme sévère IAMC supérieur à 450.

TRAITEMENT MÉDICAL

Le traitement médical aura pour but :

- de réduire l'inflammation locale ;

- de traiter les manifestations directement liées (déshydratation, douleurs) ;
- de traiter les conséquences de la chronicité (carences nutritionnelles, manifestations extradigestives).

Les médicaments employés sont essentiellement anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (tableau 13.4) : corticoïdes, acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et dérivés, azathioprine et 6-mercaptopurine, méthotrexate, ciclosporine, anticorps anti-TNF alpha et métronidazole. Les corticoïdes, l'acide 5-aminosalicylique et dérivés ainsi que le métronidazole sont utilisés : soit par voie rectale, soit *per os* en fonction du stade évolutif et de la localisation des atteintes.

Tableau 13.4. Principaux médicaments utilisés dans le traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Présentation et posologie quotidienne
Corticoides			
bétaméthasone phosphate	<i>Betnesol</i>	solution rectale	poche pour lavement 5 mg/100 mL
méthylprednisolone acétate	<i>Dépo-Médrol</i>	suspension injectable	1-2 mL (40-80 mg), lavement à préparer dans 100-250 mL d'eau
prednisolone acétate	<i>Hydrocortancyl</i>	suspension injectable	125 mg/5 mL - 3 mL (75 mg), lavement à préparer dans 20-120 mL de NaCl iso
		comprimés	5 mg ; 10-30 mg/j <i>per os</i> en deux prises ; posologies faibles une seule prise le matin
prednisolone méthanesulfonate	<i>Solupred</i>	comprimés effervescents comprimés orodispersibles	5,20 mg : 10-30 mg/j <i>per os</i> en deux prises ; posologies faibles une seule prise le matin
hydrocortisone acétate	<i>Colofoam</i>	mousse rectale 10 %	flacon pressurisé de 20 g (minimum 14 doses) et un applicateur doseur. 1 application par jour
budésonide	<i>Entocort, Rafton</i>	comprimés	3 mg- 9 mg/j en dose unique pendant 8 semaines le matin
Anti-inflammatoires locaux			
acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ou mesalazine	<i>Pentasa</i>	comprimés gastro-résistants	250, 500 mg attaque : 2-4 g/j ; entretien ; 0,75-1 g/j
		sachets granulés	1, 2 g attaque : 2-4 g/j ; entretien ; 0,75-1 g/j
		suppositoires	suppo 1 g - RCUH : 1 g/j, 2 semaines
		suspension rectale	poche 1 g/100 mL ; <i>idem</i>
	<i>Rowasa</i>	comprimés gastro-résistants	250, 500 mg, <i>idem Pentasa</i> prévention poussées MC : 1,5-2 g/j
		suppositoires	500 mg - RCUH : 1-1,5 g/j, 4 semaines
	<i>Fivasa</i>	comprimés gastro-résistants	400, 800 mg, <i>idem Pentasa</i> attaque : 1,6-3,2 g/j ; entretien ; 0,8-1,6 g/j prévention poussées MC : 2,4 g/j
		suppositoire	suppo 500 mg - RCUH : 1-1,5 g/j, 4 semaines
para-aminosalicylate de sodium (4-ASA)	<i>Quadrassa</i>	poudre pour solution rectale	flacon 2 g - lavement à préparer dans 20-120 mL de NaCl iso

Tableau 13.4. Principaux médicaments utilisés dans le traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn. (Suite)

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Présentation et posologie quotidienne
sulfasalazine	<i>Salazopyrine</i>	comprimés gastro-résistants	500 mg attaque : 4-6 g/j ; entretien : 2 g/j enfant 100-150 mg/kg/j (attaque), 50-75 mg/kg/j (entretien)
olsalazine	<i>Dipentum</i>	gélules	250 mg attaque : 1,5-2,0 g/j ; entretien : 0,75-1,0 g/j
		comprimés	500 mg attaque : 1,5-2,0 g/j ; entretien : 0,75-1,0 g/j
Immunosuppresseurs*			
azathioprine (AZA)	<i>Imurel, Azathioprine</i>	comprimés	25 mg, 50 mg - 1 à 3 mg/kg/j
		Injectable	50 mg, 1 à 3 mg/kg/j
6-mercaptopurine (6-MP)	<i>Purinéthol</i>	comprimés	50 mg, 2,5 mg/kg/j
méthotrexate	<i>Novatrex, Methotrexate</i>	comprimés	2,5 mg - 15 à 30 mg par semaine
	<i>Methotrexate Bellon Ledertrexate Metoject</i>	flacon injectable flacon injectable seringue préremplie	25 mg/1 mL - 15 à 25 mg par semaine 25 mg/1 mL - 15 à 25 mg par semaine 10 mg/mL (7,5, 10, 15, 20, 25 mg), 15 à 25 mg par semaine
ciclosporine	<i>Sandimmun, Néoral</i>	capsules molles	10, 25, 50, 100 mg - 10-15 mg/kg/j, adapter suivant la ciclosporinémie (100-300 ng/mL)
Anticorps anti-TNF			
anticorps anti-TNF	<i>Remicade</i>	flacon injectable	100 mg - 5 mg/kg perf IV 2 h, renouvelée à semaine 2 et 6 (MC réfractaire fistulisée)
	<i>Humira</i>	seringue préremplie flacon injectable	40-160 mg SC (répartir sites d'injection) suivi de 80 mg semaine 2, puis 40 mg toutes les 2 semaines
	<i>Cimzia</i>	flacon injectable	200 mg - 400 mg SC S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines
Antibiotiques*			
métronidazole	<i>Flagyl, Métronidazole</i>	comprimés	250, 500 mg - 0,75-1,5 g/j
		solution injectable	poche IV 500 mg/100 mL, 2,0 g/j
ciprofloxacine	<i>Ciflox, Ciprofloxacine</i>	comprimés	250, 500, 750 mg - 1 g/j en 2 prises

* Pas dans les indications d'AMM à l'exception de l'azathioprine.

Stratégie thérapeutique

Les médicaments utilisés dans le cadre d'une stratégie classique ascendante (*step-up*), sont présentés dans le tableau 13.5. Il faut rappeler que dans la maladie de Crohn, la localisation des lésions est un élément essentiel dans le choix des médicaments. Actuellement, des stratégies descendantes (*top-down*), plus agressives, font l'objet d'essais thérapeutiques randomisés.

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes représentent la pierre angulaire du traitement. La prednisolone est le corticoïde de référence

(*Hydrocortancyl, Solupred*). Les voies locale et orale sont en général réservées au traitement d'attaque des stades mineurs à modérés des poussées ou dans le traitement d'entretien. La forme parentérale sera réservée aux crises sévères.

Les effets indésirables de la corticothérapie au long cours apparaissent pour des posologies journalières > 40 mg/j. Une posologie alternée un jour sur deux peut moduler la suppression adrénocorticale. L'addition d'azathioprine a été prônée comme épargnant de corticoïdes, base de leur association.

Le budésonide à libération contrôlée iléo-colique (*Entocort, Rafton*) constitue maintenant un traitement de 1^{re} intention dans les poussées d'intensité légère à modérée de la MC. Sa formulation galénique correspond à une

13. Traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn

Tableau 13.5. Stratégie ascendante de traitement des pathologies inflammatoires du tube digestif.

Grades d'activité	Thérapeutiques	Stades thérapeutiques et/ou Formes de la maladie			
		Actives	Entretien	Corticodépendantes ou corticorésistantes	Réfractaires ou MC fistulisée
Sévère	Chirurgie	Traitement des « poussées » après échec au traitement médical (sauf si MC fistulisée, hémorragie massive, perforation colique)			
	Ciclosporine Anticorps anti-TNF	+	+	+ (corticorésistante) + (corticorésistante)	+ (réfractaires) +
Modérée	MTX AZA/6-MP Corticoïdes systémiques Budésonide	+* + + + (MC iléocolique)	+ + + +** (MC iléocolique)	+ +	+
	Aminosalicylés topiques/oraux Budésonide	+ (RCUH) + (MC iléocolique)	+ (RCUH)		

* En cas d'intolérance ou de résistance à AZA/6MP.

** Durée de maintien de la rémission < 12 mois.

gélule contenant des microgranules gastrorésistants libérant le corticoïde à pH 5,5 au niveau iléocolique droit. L'effet reste essentiellement local car le budésonide absorbé est fortement métabolisé au niveau hépatique (90 %) en composés inactifs. En conséquence, les effets indésirables classiques de la corticothérapie par voie générale sont absents et le traitement ne nécessite pas de surveillance biologique particulière. La posologie est de 9 mg/j en prise unique le matin sur 8 semaines.

Les formes anales et coliques gauches modérées de la RCUH et les formes anales et rectales de la MC semblent bénéficier de formulations à action locale de corticoïdes : lavements, mousses. Plusieurs lavements sont disponibles, différant par la nature chimique du corticoïde employé : méthylprednisolone, bétaméthasone. Un seul corticoïde est commercialisé sous forme de lavement directement adapté (poche avec canule) : *Betnesol suspension rectale*. Les autres corticoïdes sont des suspensions injectables, à préparer sous forme de lavement par dilution dans de l'eau ou du chlorure de sodium isotonique. Ceci induit des manipulations pour le patient ou son entourage, ainsi que la nécessité de disposer d'un système annexe d'administration (tableau 13.4).

L'efficacité ne semble pas directement corrélée à la puissance anti-inflammatoire relative de chaque corticoïde. Il convient plutôt d'insister sur une utilisation adaptée du lavement en conseillant une administration avant le coucher, en position supine avec changements alternatifs de position, pour un contact le plus prolongé possible. Le volume et la viscosité du lavement sont également des éléments de choix puisqu'ils agissent sur la surface de contact entre le lavement et les muqueuses. De même, la facilité d'utilisation peut être un critère de choix important pour la compliance chez des malades dont les manifestations ostéo-articulaires induites par leur pathologie peu-

vent rendre difficile l'ouverture des conditionnements ou l'insertion rectale.

La forme mousse à base d'acétate d'hydrocortisone (*Colofoam*) semble préférable car mieux tolérée. Il s'agit d'un système pressurisé avec canules qui libère par expansion *in situ* une mousse (système du type « bombe de mousse à raser »). Par conséquent, pour un volume liquidien administré plus faible, la forme mousse, par son expansion, permettra un meilleur recouvrement et une adhérence à la muqueuse sensiblement améliorée. Ce volume plus faible n'induit pas le sentiment de remplissage rectal ressenti avec les lavements, il y a donc diminution du risque d'exonération prématurée. Ces mousses sont utilisées à la dose de 90-100 mg/j en une dose pendant 2 semaines, puis 1 dose tous les 2-3 jours pendant les 4 semaines suivantes.

Anti-inflammatoires aminosalicylés

Les anti-inflammatoires utilisés dans le traitement de la RCUH et de la MC sont des dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (mésalazine). Ils agissent par leur moitié salicylate par action d'inhibition de la cascade arachidonique et interfèrent dans la voie de synthèse des prostaglandines. Les produits de la cascade arachidonique sont connus pour être responsables des manifestations de la triade inflammatoire (douleur, érythème, œdème). Par stimulation de l'adényl cyclase au niveau intestinal, ils favorisent les échanges membranaires avec sortie accrue d'eau et d'ions et absorption de Na, et donc contribuent à aggraver les diarrhées. Les aminosalicylates inhibent également la voie de la lipoxigénase et des leucotriènes qui jouent un rôle majeur dans le recrutement des cellules immunocompétentes. Ils possèdent également une action de captation des radicaux libres de type hydroxyle, radicaux qui créent des attaques membranaires et détruisent la muqueuse

intestinale. Les aminosalicylates (amine en 4 et 5) possèdent tous cette action. Il a été proposé d'utiliser le PAS (acide para-aminosalicylique, à la place de la mésalazine). Les AINS à mécanisme d'action similaire, type flurbiprofène, ne possèdent pas d'efficacité dans ces pathologies.

Le 5-ASA et ses dérivés sont généralement plus efficaces dans la RCUH que dans la MC.

Les principaux médicaments utilisés sont soit, le 5-ASA (ou mésalazine; *Pentasa*, *Rowasa*, *Fivasa*) soit, des dérivés : dimère (olsalazine; *Dipentum*) ou hétéromère (sulfasalazine; *Salazopyrine*). Ils sont utilisables sous forme orale ou rectale.

Comme l'action souhaitée se situe au niveau intestinal et surtout colique, le problème de la stabilité très médiocre de la mésalazine en milieu acide (gastrique) a nécessité de protéger cette fraction active en utilisant : soit des composés stables en milieu acide pouvant libérer au niveau colique la partie active, soit des artifices galéniques (comprimés gastrorésistants).

La première stratégie a conduit à la sulfasalazine et à l'olsalazine. La sulfasalazine est un hétéromère de 5-ASA et d'un sulfamide, la sulfapyridine, par une liaison azoïque. Cette liaison est stable en milieu acide. Au niveau colique, des azoréductases d'origine bactérienne (*Escherichia coli*)

permettent de libérer, *in situ*, le reste de sulfamide et de mésalazine active (figure 13.2). Initialement, devant la suspicion d'une cause bactérienne à ces pathologies, il semblait logique d'associer, dans la même molécule, une partie anti-inflammatoire et une partie antibactérienne (sulfamide).

Cependant, si le reste 5-ASA est faiblement absorbé, la partie sulfamide est facilement absorbée et subit une métabolisation hépatique de phase II par acétylation qui conduit à la N-acétylsulfapyridine (figure 13.2). La mésalazine est acétylée, principalement lors du passage intestinal par des acétylases et par le foie, en N-acétyl-aminosalicylate excrété par le rein. Du fait qu'une partie seulement de la molécule possède l'action anti-inflammatoire, les posologies conseillées atteignent 6 g/j dans le traitement d'attaque, ce qui nécessite la prise de 12 comprimés.

Il est maintenant bien admis que le phénotype d'acétylation est bimodal, avec des acétylateurs lents et rapides. À l'instar de l'isoniazide ou de l'hydralazine, il a été démontré que la toxicité de la sulfapyridine était augmentée chez le phénotype acétylateur lent, pour lequel la clairance de la molécule mère était diminuée, conduisant à des concentrations plasmatiques augmentées et prolongées.

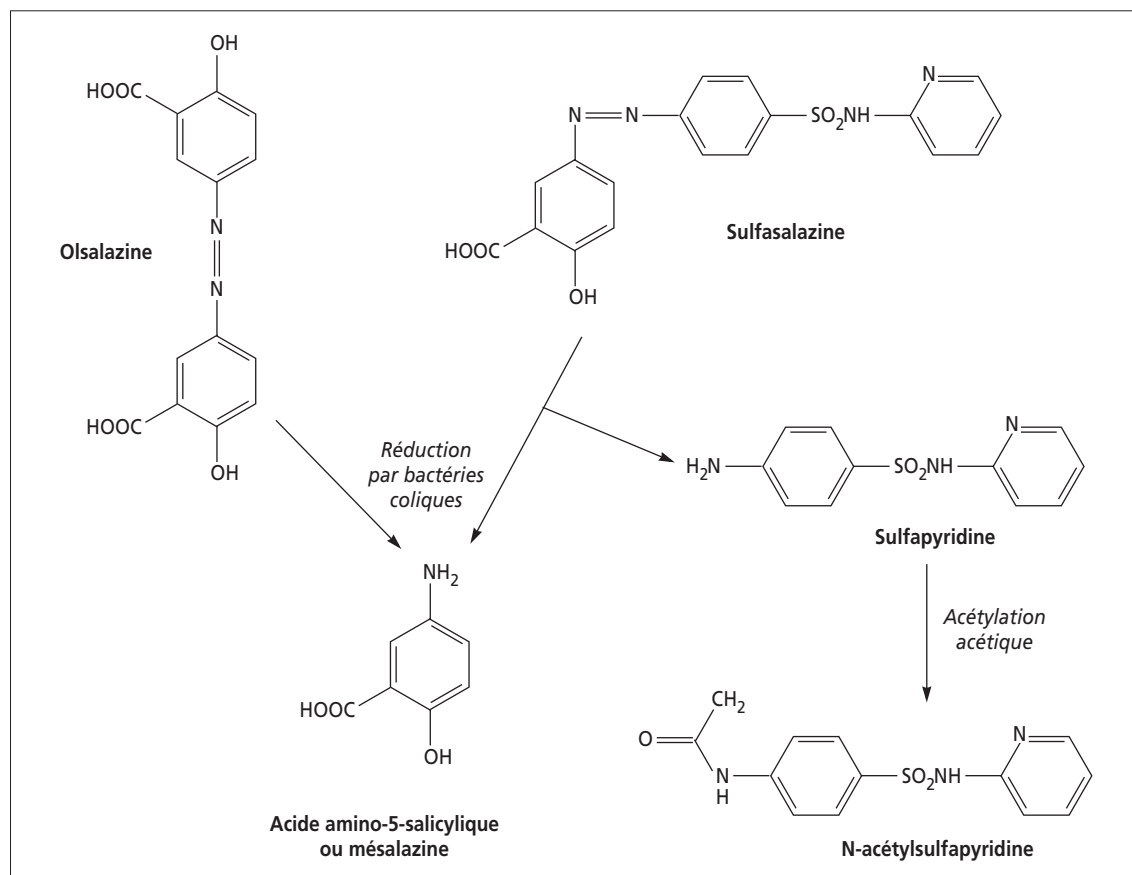


Figure 13.2. Activation et voies métaboliques des composés de la mésalazine.

C'est à ce phénomène qu'est attribuée la plus forte incidence d'effets indésirables dose-dépendants, notamment hématologiques (anémie hémolytique, méthémoglobinémie) ou cutanés observés avec la sulfasalazine chez certains patients. Cependant, la mésalazine peut induire, par elle-même, des effets indésirables idiosyncrasiques dose-indépendants (céphalées, nausées, vomissements, rash, troubles hépatiques et pulmonaires). Tous phénotypes confondus, l'incidence des effets indésirables est de 30 % pour la sulfasalazine.

Ces effets sont minimisés en utilisant : soit le dimère de la mésalazine, l'olsalazine (*Dipentum*), soit la mésalazine elle-même. Pour l'olsalazine, dimère azoïque de la mésalazine, le principe de protection gastrique et de libération *in situ* par des azoréductases bactériennes est identique à celui de la sulfasalazine. Cependant, 1 mole d'olsalazine libérera 2 moles de mésalazine, sans le reste sulfamide inutile et toxique. Ceci impliquera une posologie moindre de l'olsalazine : 1,5 à 2,0 g/j en traitement d'attaque, donc moins de prise de comprimés, ce qui facilite la compliance.

L'utilisation de ces composés azoïques nécessitant une activation par les bactéries coliques, la biodisponibilité locale est, par conséquent, dépendante de cet environnement bactérien et susceptible de variabilité, notamment en cas de prise concomitante d'antibiotiques. C'est pourquoi il a été proposé l'utilisation de la mésalazine, molécule mère. Comme ce médicament est instable à pH acide et doit être libéré préférentiellement aux sites d'inflammation, des artifices galéniques ont été employés :

- des comprimés gastrorésistants ;
- une forme gastrorésistante de comprimés contenant des microgranules (forme à libération prolongée).

La forme gastrorésistante (*Rowasa*, *Fivasa*) induit une libération rapide à pH 7,0 et essentiellement au niveau iléo-cæcal. Le temps moyen de délitement est de 3 heures. Cette formulation est ainsi, par principe, plus adaptée à la RCUH.

La forme à libération prolongée (*Pentasa*) induit un transit rapide au niveau stomacal avec une libération des microgranules dès pH 6,8 (duodénum) et agit, par conséquent, dans l'ensemble du grêle. Environ 80 % de la mésalazine sont libérés dans le grêle et 20 % dans le côlon. Cette formulation semble donc mieux adaptée à la MC, dans laquelle les altérations sont plus topologiquement dispersées.

La mésalazine est également présentée sous forme de suppositoires à 500 mg et 1 g et de suspension rectale pour lavement (1 g/100 mL), permettant une administration locale, adaptée aux formes basses de la RCUH, ne dépassant pas l'angle colique gauche. Il a été testé à l'hôpital Henri Mondor (Créteil, France) des préparations de mésalazine en gel buccaux dans le traitement de formes oropharyngées de la MC.

Immunosuppresseurs

La composante immunologique nette de ces pathologies a justifié l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. Classiquement, des agents antiprolifératifs sont uti-

lisés pour inhiber la multiplication lymphocytaire. Il s'agit essentiellement de l'azathioprine (*Imurel*) et de son dérivé actif, la 6-mercaptopurine (*Purinéthol*) et bien que la RCUH et la MC ne figurent pas explicitement dans les indications d'AMM de ces médicaments. L'azathioprine agit comme une prodrogue en libérant son métabolite la 6-mercaptopurine, analogue des bases puriques, qui bloque la synthèse de l'ADN en phase S et donc la prolifération cellulaire. L'action se situe dans la phase proliférative de la réponse immunitaire. Les posologies sont de l'ordre de 2,0 à 2,5 mg/kg/j *per os*. Comme souligné précédemment, l'azathioprine permettrait de réduire les doses de corticoïdes dans les traitements d'entretien. L'azathioprine est surtout utilisée en cas de non-réponse aux aminosalicylates et à des doses habituelles de corticoïdes, surtout dans la MC et, occasionnellement, dans la RCUH. En monothérapie, l'azathioprine est insuffisamment active.

Le méthotrexate utilisé à dose immunosuppressive hebdomadaire est un médicament de référence de nombreuses maladies inflammatoires. Dans la maladie de Crohn, après un regain d'intérêt, il est indiqué dans les formes chroniques actives, généralement corticodépendantes, et pour maintenir la rémission clinique. Comme les thiopurines, c'est un médicament à effet retardé (environ 2 mois) et ne peut donc être utilisé efficacement au cours d'une poussée sévère.

La ciclosporine (*Sandimmun*, *Néoral*) peut être intéressante chez les patients réfractaires au traitement conventionnel, malgré des réponses variables et une toxicité notable. La ciclosporine agit au stade précoce de la réponse immunitaire par inhibition de la signalisation par l'IL-2 sécrétée par les précurseurs des T-helpers, inhibant ainsi la formation des lymphocytes T-killers et donc la cytolysse tissulaire.

Biothérapies

► Anticorps anti-TNF alpha

Le TNF- α est un des médiateurs pro-inflammatoires dont la synthèse est augmentée au cours des maladies inflammatoires du tube digestif. Il joue donc un rôle clé dans le processus inflammatoire observé. Actuellement, trois médicaments aux propriétés anti-TNF- α ont des indications validées dans ces pathologies.

• Infliximab

L'infliximab (*Remicade*) est un anticorps monoclonal (IgG1) chimérique humain/souris. Du fait de sa forte affinité pour les formes solubles et transmembranaires du TNF- α , il inhibe rapidement l'activité de ce médiateur, notamment cytotoxique. On note une chute des taux de TNF- α circulant et l'abaissement des marqueurs inflammatoires comme la CRP.

L'infliximab a eu initialement une AMM, chez l'adulte, dans la MC réfractaire active, sévère ou fistulisée. La restriction à la MC réfractaire implique que l'utilisation de cet anticorps doit être réservée aux patients n'ayant pas répondu à un traitement bien conduit par corticoïdes et/ou

immunosuppresseur pour la forme active sévère ou à un traitement conventionnel pour la forme fistulisée. Récemment, deux nouvelles indications AMM ont été obtenues :

- dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. *Remicade* a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur ;
- dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Le schéma d'administration est le suivant : 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. La décision de poursuite du traitement est conditionnée par l'obtention d'une réponse clinique favorable.

L'infliximab n'est disponible qu'à l'hôpital, sa reconstitution doit se faire suivant un protocole strict, notamment pas d'agitation violente du flacon, utilisation d'une tubulure en polyéthylène avec filtre terminal et dilution pour un volume final de 250 mL de NaCl 0,9 %.

La surveillance implique l'observation d'une hypersensibilité immédiate (frissons, fièvre, urticaire) ou retardée. Cet anticorps ne provoque pas d'immunosuppression globale, d'où absence des problèmes induits par un traitement immunosuppresseur classique.

• Adalimumab

L'adalimumab (*Humira*) est un anticorps monoclonal (IgG1) humain recombinant. Son utilisation fait actuellement l'objet d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) Afssaps, chez l'adulte, dans la maladie de Crohn en cas d'échec de l'infliximab après réponse initiale ou d'intolérance à l'infliximab. Ce médicament, moins immunogène que l'infliximab (anticorps humanisé), s'administre par voie sous-cutanée. Il est disponible en pharmacie de ville. Le schéma recommandé est de débuter le traitement par une administration de 160 mg (cette dose peut être administrée en 4 injections le premier jour ou 2 injections/jour les 2 premiers jours) suivie d'une dose de 80 mg (2 injections) 2 semaines après, puis 40 mg toutes les 2 semaines.

• Certolizumab pegol

Le certolizumab pegol (*Cimzia*) correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF- α humanisé lié à une molécule de polyéthylène-glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de demi-vie. Ce médicament actuellement soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le traitement de la maladie de Crohn active est utilisable par voie sous-cutanée. Il

exerce son activité sur le TNF- α circulant et sur le TNF transmembranaire, il ne passe pas la barrière placentaire en raison de l'absence de fragment Fc.

Il n'existe actuellement aucun essai comparatif prospectif permettant de comparer l'efficacité entre ces trois anti-TNF alpha. Les critères tels que le mode d'administration, l'immunogénicité, la tolérance à long terme et le rapport coût-efficacité de chaque médicament devront être pris en compte pour le choix des futures stratégies de traitement d'entretien.

► Autres cibles thérapeutiques

En dehors des anti-TNF- α , d'autres cibles thérapeutiques comme l'administration de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-11), l'inhibition de l'adhésion moléculaire (anti-intégrine 4) ou de la région CD3 lymphocytaire, font l'objet d'investigations cliniques dans les maladies inflammatoires du tube digestif.

• Autres médicaments

Métronidazole et ciprofloxacine. — Bien que l'antibiothérapie n'ait pas démontré d'intérêt dans la prise en charge, il a été prouvé que 800 mg de métronidazole (*Flagyl*) étaient aussi efficaces que 3 g de sulfasalazine dans certaines formes de la MC, notamment avec forte implication périnéale. Dans une étude chez des patients atteints de MC avec fistules périnéales chroniques, des posologies de 20 mg/kg/j ont conduit à une amélioration nette pour 10 patients sur 18. Cette activité n'est pas retrouvée dans la RCUH. L'efficacité du métronidazole dans ces indications ne semble pas liée à son activité antibactérienne, notamment sur les anaérobies, mais plutôt à l'action d'inhibition de la phospholipase A, par un métabolite à groupe NO₂ libre formé par réduction partielle de la molécule par la flore intestinale. Ce métabolite jouerait aussi un rôle d'inhibition au niveau de la libération de radicaux libres par les polynucléaires. Une étude a aussi montré qu'à une posologie de 1 g/j la ciprofloxacine présente une efficacité similaire à 4 g journaliers de mésalazine dans la MC active. Toutefois, le rôle principal des antibiotiques réside dans le traitement des complications infectieuses des lésions ano-périnéales symptomatiques et les fistules entéro-cutanées, en association, si nécessaire, à un drainage chirurgical. D'autres antibiotiques (aminopénicillines, vancomycine) peuvent être utilisés lors de certaines complications de la MC comme le mégacôlon toxique avec fièvre, pour lequel une composante infectieuse est plus évidente.

Cromoglycate de sodium. — Il réduit la dégranulation mastocytaire et a été utilisé pour cette propriété à la dose de 100 mg 3 fois par jour (*per os*) ou de 200 mg 2 fois par jour (en lavement dans les proctites). Cette efficacité est cependant discutée chez de nombreux patients en phase active ou de rémission bien qu'une étude récente montre des résultats similaires entre lavements au cromoglycate et aux corticoïdes.

Sels de bismuth (sous-salicylate, 700 mg 2 fois par jour sur 2 mois) ou arsenic (Acétarsol) en lavements. — Ils

ont été utilisés avec succès à l'étranger dans les formes modérées de RCUH. La non-disponibilité en France des sels de bismuth sous une forme utilisable pour lavements rend son emploi difficile ou nécessite une préparation magistrale.

Thalidomide. — Malgré son caractère tératogène, il possède une remarquable activité anti-inflammatoire qui a été redécouverte dans des pathologies difficiles comme : l'aphtose buccale ou les manifestations articulaires de la lèpre. Son activité semble liée à l'inhibition de médiateurs de l'inflammation et à une action antiradicalaire. Cette activité a été mise à profit, de façon expérimentale, dans certaines localisations de la MC à la dose de 50-400 mg/j.

Antidiarrhéiques (diphénoxylate, loperamide). — Ils sont en général à éviter car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacolon toxique.

Parmi les produits en expérimentation dans cette indication, on peut citer des capteurs de radicaux libres, la d-pénicillamine (utilisée dans les pathologies auto-immunes comme le lupus). Il semble que les prérequis pour de nouveaux candidats soient une activité d'inhibition des leucotriènes : antiphospholipases A2, antilipoxygénase-5 ou diminution de l'apport alimentaire en eicosanoïdes.

• Correction des troubles hydro-électrolytiques et nutritionnels

Au stade de poussées aiguës avec diarrhées profuses et sanglantes entraînant une déshydratation sévère, le clinicien est souvent confronté à une véritable urgence qui doit être traitée vigoureusement par les mesures classiques de réanimation hydro-électrolytique, sur la base des bilans ioniques. Une anémie sévère fera discuter la perfusion de concentrés érythrocytaires.

Devant les carences nutritionnelles multiples de ce type de patient, un bilan soigneux de l'état nutritionnel est indispensable. Il convient de réalimenter, systématiquement et correctement, le patient et de combler les carences protéiques, en oligoéléments et vitamines qui sont fréquentes. Les besoins énergétiques de base (BEB), calculés par l'équation de Harris et Benedict, devront en général être fortement majorés (d'un facteur 1,5 à 2,0) d'autant plus chez le patient pyrétique.

À un stade sévère, la nécessité d'une mise en repos absolue du tube digestif peut justifier une nutrition parentérale totale (NPT). À un stade plus modéré de la poussée, une nutrition entérale (NE) de type élémentaire ou semi-élémentaire, totale ou partielle, permet de réalimenter correctement le patient et de corriger les déficits. Ce régime diététique est, *a priori*, de type hyperprotidique hypercalorique du fait d'une présentation de type carence protéino-énergétique (marasme) de ces patients. L'utilisation de nutriments sous formes élémentaires et sans fibres permet de réduire les résidus et de court-circuiter les étapes précoces de la digestion, souvent fortement altérées. Une éventuelle intolérance au lactose doit faire éviter les suppléments protidiques d'origine lactée. Une trop forte proportion de lipides est à proscrire du fait de problèmes de

malabsorption pouvant entraîner une stéatorrhée, notamment dans la MC avec atteintes du grêle.

Au stade chronique, les carences nutritionnelles doivent être corrigées au long cours, par supplémentation en oligoéléments comme le Zn et les vitamines, notamment B₁₂, K et C. En général, un régime hypercalorique et hyperprotéique sera prescrit. La renutrition peut également avoir pour but de préparer le patient à un acte chirurgical lourd, comme une colectomie.

Après une colectomie ou une résection étendue du grêle, un régime adapté et un support nutritionnel adéquat sont indispensables. Une nutrition artificielle entérale à domicile (NAED) sera souvent nécessaire avec les problèmes afférents d'entretien de la stomie et de mise à disposition des mélanges ainsi que des matériels d'administration. Sa description sort du cadre de ce chapitre mais cette NE ne diffère pas de celle classiquement prescrite après des ablations digestives, pour autres causes comme le carcinome colique.

Dans le cas de résections étendues du grêle, pratiquées dans certaines formes de MC, une malabsorption lipidique liée aux altérations de la recirculation entérohépatique des sels biliaires, nécessite souvent l'usage de cholestyramine (*Questran*) ou d'une diète enrichie en acides gras à chaînes moyennes.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Comme souligné précédemment, l'ablation chirurgicale des zones atteintes sera réalisée en cas de non-réponse au traitement médical. Dans la RCUH, 20 à 25 % des patients nécessiteront, au décours de l'évolution de leur maladie, une colectomie. Cette colectomie sera souvent curative dans la RCUH, contrairement à la MC. La colectomie « préventive » en fonction du risque accru de développer un carcinome chez le patient chronique reste très discutée. Généralement, une procto-colectomie totale (ablation du rectum et de l'ensemble du côlon) avec iléostomie permanente est la méthode de choix. D'autres alternatives existent (iléostomie continente, anastomose iléo-rectale chez l'enfant), leur description sortant du cadre de cet ouvrage. Dans la MC, la procto-colectomie avec iléostomie induit une fréquence de rechute de l'ordre de 30 %. La résection de portions plus ou moins étendues du grêle sans colectomie avec réanastomoses, réalisée dans les localisations iléales ou du grêle entraîne des rechutes de 50-75 % à 5 ans. Ce fort taux de récurrence fait discuter l'intérêt de la chirurgie dans le traitement de la MC. On préfère souvent utiliser un traitement médical plus agressif en augmentant, par exemple, les doses de corticoïdes.

On peut donc dire schématiquement que la colectomie apparaît pleinement justifiée dans la RCUH, en cas d'échec d'un traitement médical standard puisqu'elle conduit à une amélioration très significative des symptômes et des pathologies annexes. Elle peut être considérée comme curative. Par contre, dans la MC, le traitement chirurgical ne sera qu'une conclusion après plusieurs tentatives infructueuses de traitement médical, faisant appel à

des stratégies alternatives utilisant des doses fortes de corticoïdes et d'immunosuppresseurs comme épargnants de corticoïdes. Dans ce cas, la chirurgie semble simplement palliative, en retardant l'évolution. Seule une MC à localisation recto-colique semblerait bénéficier d'une colectomie mais avec une incidence de rechute dans d'autres localisations très supérieure à celle observée dans la colectomie pour RCUH. La mortalité postopératoire par péritonite ou septicémie atteint 5-10 % dans la MC.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Glucocorticoïdes

En cas d'utilisation de la prednisolone, les posologies orales sont de 30-40 mg/j sur 2-3 semaines avec réduction progressive, en cas d'amélioration de la symptomatologie, à 10-20 mg/j sur 4 à 6 semaines. Les doses de maintenance sont de 6-15 mg par jour. Les cas modérés peuvent être traités par une administration unique le matin pour mimer le cycle cortisolique diurne.

Dans la MC avec localisations intestinales, la biodisponibilité des formes orales peut être altérée, entraînant des réponses et/ou une tolérance variables. En cas de poussée sévère, les doses en IV varient de 100 à 500 mg 3 fois par jour.

Anti-inflammatoires aminosalicylés

La posologie est la suivante :

- 4 g/j dans le traitement de la RCUH ;
- 2 g/j dans le traitement de la MC.

Les comprimés doivent être avalés sans être croqués. La posologie est à répartir en 3 ou 4 prises par jour, de préférence au cours des repas.

Immunosuppresseurs

► Azathioprine et 6-mercaptopurine

La RCUH et la MC ne figurent pas parmi les indications AMM de ces deux immunosuppresseurs. Toutefois, ces médicaments sont prescrits dans le traitement de ces maladies inflammatoires du tube digestif à la posologie d'1,5 à 2 mg/kg/j. La 6-mercaptopurine a également été utilisée à faibles doses (50 mg/j) en association avec les corticoïdes afin de réduire les doses de ces derniers.

► Méthotrexate

Dans la maladie de Crohn active (utilisation hors AMM), une administration hebdomadaire de 25 mg par voie intramusculaire ou sous-cutanée est une dose usuelle pendant les 3 premiers mois. Si le traitement est efficace, la poso-

logie peut être réduite mais ne doit pas être inférieure à 15 mg par semaine. Une supplémentation en acide folique à la posologie de 5 mg par semaine est conseillée.

► Ciclosporine

Les posologies usuelles sont de l'ordre de 10-15 mg/kg/j mais devront être adaptées à la ciclosporinémie. Un suivi pharmacologique de la ciclosporinémie est, en effet, essentiel pour assurer une immunosuppression efficace avec le moins d'effets indésirables. Les concentrations sont de l'ordre de 100 à 300 ng/mL, en méthode monoclonale (dosage spécifique). Cependant, cette fourchette thérapeutique n'a pas été clairement validée dans ces indications et découle des concentrations recommandées en immunosuppression post-transplantation. Le suivi et la prévention de la toxicité rénale et hépatique de la ciclosporine nécessiteront des déterminations régulières de la créatininémie, ainsi que des bilans hépatiques. En général, les médicaments fortement métabolisés par les cytochromes P-450 doivent être évités, du fait des risques majeurs d'interactions pouvant entraîner une toxicité par surdosage en ciclosporine (macrolides, inhibiteurs calciques) ou une perte d'efficacité (inducteurs enzymatiques : phénobarbital, phénytoïne, griséofulvine, rifampicine, antifongiques azolés).

Biothérapies

► Infliximab

Les doses usuelles chez l'adulte en cas de maladie de Crohn active, sévère ou dans la RCUH active, modérée à sévère sont de 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures. En cas de maladie de Crohn fistulée, une perfusion initiale de 5 mg/kg d'une durée de 2 heures doit être suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion.

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, l'infliximab peut être réadministré dans les 14 semaines suivant la dernière perfusion. La réadministration de l'infliximab après un intervalle sans traitement de 2 à 4 ans après une précédente perfusion a été associée à une réaction d'hypersensibilité retardée chez un nombre significatif de patients atteints de maladie de Crohn. Après un intervalle sans traitement de 15 semaines à 2 ans, le risque d'hypersensibilité retardée après réadministration est inconnu. Par conséquent, la réadministration après un intervalle sans traitement de 15 semaines ne peut pas être recommandée.

► Adalimumab et certolizumab

L'utilisation des nouveaux anti-TNF- α par voie sous-cutanée et leur rythme d'administration, bien que simplifié, ne doit pas faire oublier la nécessité d'une surveillance médicale (notamment du risque infectieux) ainsi qu'un accompagnement global du patient et son éducation thérapeutique.

Tableau 13.6. Interactions médicamenteuses des médicaments utilisés dans le traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn.

		Niveaux	Mécanismes
corticoïdes par voie générale	médicaments provoquant des torsades de pointes	AD	Astémizole, bépridil; érythromycine IV; halofantrine; pentamidine; sparflaxacine; sultopride; terféndine; vincamine : Effet hypokaliémiant des corticoïdes favorisant les torsades de pointes provoquées par les autres médicaments
ciclosporine	diurétiques hyperkaliémiants	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (Addition des effets hyperkaliémiants)
	sels de potassium	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (Addition des effets hyperkaliémiants)
	érythromycine	AD	Augmentation des concentrations en ciclosporine et de la créatinémie par inhibition du métabolisme de la ciclosporine
	nifédipine	AD	Risque d'addition des effets indésirables à type de gingivopathies
méthotrexate	AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2	AD	Pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine, augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général) Kétoprofène : respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate
	pénicillines	AD	Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Glucocorticoïdes. — Les contre-indications sont une infection ou une mycose non contrôlée, certaines viroses (hépatites, herpès, zona), un ulcère gastro-duodéal évolutif, la goutte et un état psychotique.

Anti-inflammatoires. — Seule l'hypersensibilité connue à ces composés constitue une contre-indication. Ces composés ne semblent pas embryotoxiques ni tératogènes (ce qui permet leur utilisation en cas de grossesse) pour des posologies inférieures à 2 g/j.

Azathioprine, 6-mercaptopurine. — La grossesse et l'allaitement constituent une contre-indication, des anomalies ayant été constatées chez le nouveau-né. Une hypersensibilité connue à ces produits constitue également une contre-indication.

Méthotrexate. — En raison de son pouvoir tératogène, la grossesse et l'allaitement sont une contre-indication absolue et l'utilisation de méthotrexate nécessite une contraception stricte aussi bien chez l'homme que chez la femme. Ce médicament est également contre-indiqué dans les situations suivantes :

– allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients du produit ;

- insuffisance rénale sévère ;
- atteinte hépatique sévère ;
- insuffisance respiratoire chronique ;
- association avec la phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone, les salicylés lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine ;
- hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

Ciclosporine. — Elle ne doit pas être prescrite en cas d'infections mal contrôlées, d'antécédents d'affections malignes ou d'affections malignes évolutives, ainsi qu'en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament.

Anti-TNF- α . — Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant des infections cliniques sévères telles que sepsis, tuberculose évolutive et infections opportunistes. La recherche de signes d'infections comme la fièvre, la présence d'une toux, d'un écoulement nasal persistant ou de brûlures mictionnelles est essentielle à l'initiation et durant le traitement. L'insuffisance cardiaque modérée à sévère et les antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients sont aussi des contre-indications au traitement par anti-TNF- α .

► Interactions médicamenteuses

Les interactions concernant les médicaments utilisés dans le traitement de la RCUH et la MC figurent dans le

tableau 13.6 et ne sont que de niveau « associations déconseillées » (Vidal 2007).

Prévention des effets indésirables

► Corticoïdes

Les effets indésirables seront ceux de la corticothérapie au long cours. Il est à noter que les formes locales induisent moins d'effets indésirables du fait de la faible absorption systémique. Cependant, cette absorption systémique peut varier en fonction du degré d'atteinte de la muqueuse. Il conviendra donc de rechercher tout signe d'hypercorticisme et d'écarter toute possibilité d'un foyer infectieux ou parasitaire. La prudence est de mise en cas de déséquilibres hydroélectrolytiques majeurs du fait de l'effet minéralocorticoïde.

Dans la pratique, les glucocorticoïdes ne doivent pas, de préférence, être utilisés à long terme.

Désordres hydroélectrolytiques. — La corticothérapie engendre fréquemment une hypokaliémie, par fuite potassique, et une rétention hydrosodée pouvant provoquer une hypertension artérielle, voire une insuffisance cardiaque congestive.

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être surveillée régulièrement et une hypokaliémie franche doit entraîner la prescription de sels potassiques par voie orale pour compenser. Une restriction sodée doit être entreprise même lors de doses modérées de corticoïdes. L'apport sodé provenant de la thérapeutique doit être pris en compte.

Troubles osseux. — Un trouble du métabolisme phosphocalcique conduit souvent à une ostéoporose.

QUE FAIRE ? Un régime riche en calcium ou une supplémentation en calcium *per os* et vitamine D peuvent permettre de prévenir l'ostéoporose.

État d'immunodépression. — Il peut favoriser la survenue de complications infectieuses bactériennes, fongiques ou virales.

QUE FAIRE ? Avant la mise en route d'un traitement par les glucocorticoïdes, il est important d'écarter toute possibilité de foyer viscéral ou dans ce cas d'instituer un traitement anti-infectieux.

Il est important de ne pas vacciner par les vaccins vivants qui sont atténués en cas de traitement aux corticoïdes.

Troubles digestifs. — Les corticoïdes peuvent entraîner des ulcères gastroduodénaux et des hémorragies ulcéreuses de même que des perforations d'ulcères.

QUE FAIRE ? En cas d'antécédents ulcéreux, une fibroscopie de la muqueuse gastroduodénale doit être réalisée. En cas d'ulcères et si la corticothérapie est indispensable, un traitement antiulcéreux doit être prescrit de façon concomitante.

Troubles métaboliques. — Ils peuvent provoquer une intolérance au glucose et entraîner les manifestations d'un diabète sucré latent.

QUE FAIRE ? Le diabète sucré n'est pas une contre-indication de la corticothérapie. En revanche, une corticothérapie peut déséquilibrer un traitement antidiabétique en cours et nécessiter un ajustement des posologies des antidiabétiques.

Troubles endocriniens. — Les corticoïdes provoquent une inertie de la sécrétion d'ACTH entraînant une insuffisance cortisolique et, éventuellement, provoquant un syndrome de Cushing iatrogène, de façon parfois définitive.

QUE FAIRE ? Ce point doit être particulièrement contrôlé, notamment en cas de stress chirurgical ou traumatique.

Troubles neuropsychiques. — Ils entraînent fréquemment des états d'excitation avec euphorie et troubles du sommeil.

QUE FAIRE ? Les troubles du sommeil peuvent être évités en prescrivant les glucocorticoïdes plutôt en début de journée. En outre, cette prescription se révèle beaucoup plus physiologique car similaire à la sécrétion physiologique matinale du cortisol.

Phénomène de rebond. — Il s'observe après un traitement de longue durée en cas d'arrêt brutal de la thérapeutique.

QUE FAIRE ? En cas d'arrêt de traitement, celui-ci doit se faire de façon très progressive en diminuant régulièrement la posologie.

► Anti-inflammatoires aminosalicylés

Effets indésirables bénins. — Ils sont de type : céphalées, nausées, vomissements.

QUE FAIRE ? Ces effets bénins sont transitoires et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Les troubles digestifs peuvent être réduits en administrant les comprimés pendant les repas.

Pancréatite, péricardite ou myocardite. — Ils sont rarissimes.

QUE FAIRE ? Ils imposent l'arrêt définitif du traitement.

Réactions d'intolérance locale. — Elles sont fréquemment décrites pour les formes suppositoires et suspension rectale. Elles sont de type prurit, ténésmes et entraînent des difficultés de conservation du produit.

► Immunosuppresseurs

• Azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate

Troubles hématologiques. — Ces immunosuppresseurs sont susceptibles d'entraîner une leucopénie, une thrombopénie, une macrocytose, une mégalo-blastose et une aplasie médullaire. Ces troubles sont dose-dépendants et le risque de survenue est accru chez l'insuffisant rénal.

QUE FAIRE ? Une surveillance hebdomadaire de l'héogramme doit être pratiquée dans les 8 premières semaines de traitement, puis tous les trois mois si le traitement se prolonge. Les globules blancs doivent être maintenus vers $2,5 \times 10^9/L$. En cas d'anomalies de l'héogramme, le traite-

ment doit être suspendu. Ces troubles sont alors réversibles à l'arrêt du traitement. L'incidence plus élevée des lymphomes chez les patients recevant une immunosuppression au long cours ayant été clairement établie, ce fait doit être pris en compte dans l'instauration de ce type de traitement. Cette augmentation de fréquence est plus nette avec l'azathioprine comparée à la 6-mercaptopurine, ce qui fait souvent préférer cette dernière malgré des effets indésirables plus importants.

Hypersensibilité. — Ces manifestations sont rares et surviennent fréquemment au cours du premier mois. Elles se traduisent par de la fièvre associée à des vertiges, des arthralgies, des frissons, des vomissements, etc. L'apparition d'une toux et d'une dyspnée, parfois associées à une fièvre, sous méthotrexate, doit faire suspecter une pneumopathie d'hypersensibilité.

QUE FAIRE ? En cas de survenue, le traitement doit être immédiatement arrêté et de façon définitive.

• Ciclosporine

Insuffisance rénale. — Une élévation dose dépendante de la créatinine et de l'urée sanguine est fréquemment observée lors d'un traitement par la ciclosporine.

QUE FAIRE ? Le contrôle de la fonction rénale est impératif pendant le traitement et les posologies doivent être réduites de 25 à 50 % en cas de créatininémie dépassant de 30 % la valeur de base du patient. Chez l'insuffisant rénal, il est recommandé de débiter le traitement par une dose plus faible. En cas de traitement se prolongeant au-delà d'un an, une biopsie rénale est recommandée. En cas d'altération de la fonction rénale malgré une réduction des posologies, le traitement doit être interrompu.

Hypertension artérielle. — Une hypertension non dose-dépendante est parfois observée.

QUE FAIRE ? Cette hypertension nécessite la prescription d'un antihypertenseur dont le choix doit éviter les interactions médicamenteuses (voir *Interactions médicamenteuses*, tableau 13.6, p. 261). En cas d'hypertension résistante aux antihypertenseurs, le traitement par la ciclosporine doit être arrêté.

Hypertrichose. — Cet effet est très fréquent.

QUE FAIRE ? Le patient doit en être prévenu. Bien que cet effet soit souvent mal vécu par ce dernier, il ne nécessite pas à lui seul l'interruption du traitement. Il est réversible à l'arrêt du traitement.

Hyperplasie gingivale. — Cet effet est fréquent lors d'un traitement par la ciclosporine. Il est parfois douloureux et peut gêner l'alimentation du patient. Cette hypertrophie peut être favorisée par une mauvaise hygiène buccale et par la prise concomitante de dihydropyridines (nifédipine).

QUE FAIRE ? Le patient doit en être prévenu et une bonne hygiène buccale doit être recommandée. Bien que cet effet soit souvent mal vécu par ce dernier, il ne nécessite pas à lui seul l'interruption du traitement. Il est réversible à l'arrêt du traitement.

Troubles ioniques. — Ils peuvent se traduire par une hyperkaliémie, une hyperuricémie et une hypomagnésémie.

QUE FAIRE ? Ces effets n'ont en général pas de retentissement clinique et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Paresthésies. — Ils surviennent au début du traitement par voie orale et se traduisent par une sensation de brûlures aux mains et aux pieds.

QUE FAIRE ? Cette sensation de brûlure n'est que subjective et disparaît sans nécessiter d'arrêt de traitement.

Tremblements des extrémités

QUE FAIRE ? Cet effet indésirable ne justifie pas l'arrêt du traitement.

• Anti-TNF alpha

Tuberculose. — Des cas de tuberculose ont été recensés dont un cas d'évolution mortelle sous traitement par infliximab en relation avec l'immunodépression.

QUE FAIRE ? Lorsqu'une tuberculose active est suspectée, le traitement par anti-TNF alpha doit être suspendu jusqu'à ce que le diagnostic de tuberculose soit éliminé. Avant de débiter un traitement par anti-TNF alpha, il est nécessaire de rechercher par interrogatoire et tests appropriés, par exemple test dermique à la tuberculine et radiologie, toute tuberculose active ou latente. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant l'administration et un traitement préventif doit être institué pour éviter la réactivation de la tuberculose.

Insuffisance cardiaque. — Lors d'une étude d'efficacité et de tolérance de l'infliximab dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, l'incidence des hospitalisations et de la mortalité pour aggravation de l'insuffisance cardiaque a été plus importante dans le groupe traité par infliximab que dans le groupe placebo. Des décès ont été observés dans le groupe traité alors qu'aucun décès n'a été enregistré dans le groupe placebo. L'utilisation de tous les anti-TNF alpha est soit contre-indiquée, soit déconseillée chez les patients insuffisants cardiaques.

QUE FAIRE ? Il ne faut pas initier de traitement chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque préalable. Le traitement par infliximab doit être arrêté chez des patients présentant une aggravation d'insuffisance cardiaque préalable. Chez les patients déjà traités par infliximab et présentant une insuffisance cardiaque stable, la surveillance étroite de la fonction cardiaque s'impose en cas de poursuite du traitement.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn

Les maladies inflammatoires du tube digestif RCUH et MC sont des pathologies relativement fréquentes, de longue chronicité évoluant par poussées et périodes de rémission.

Pathologies de causes inconnues, leurs traitements sont essentiellement symptomatiques et visent à induire une rémission la plus longue possible.

Traitement

Le traitement médical. — Il est globalement assez similaire entre la RCUH et la MC. Il fait appel aux corticoïdes oraux ou

rectaux, aux anti-inflammatoires aminosalicylés (voie orale ou rectale) et aux immunosuppresseurs.

Le traitement chirurgical. — Il n'est envisagé qu'en cas d'échec du traitement médical. La colectomie est curative dans la RCUH, mais seulement palliative dans la MC.

Le **pronostic à long terme** est globalement plus médiocre dans la MC *versus* la RCUH. Ces pathologies induisent des manifestations extradiigestives (articulaires, cutanées, hépatiques) et des déficits nutritionnels qui posent de nombreux problèmes particuliers.

La lourdeur et la toxicité des traitements, la prise en charge en ambulatoire, le management du patient colectomisé, font de ces pathologies un domaine dans lequel le pharmacien officinal doit pouvoir apporter sa compétence pour une optimisation de sa prise en charge.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

M. A.J., homme de 31 ans, est admis pour une histoire de selles liquides à répétition (6-8/j) depuis 3 semaines, avec présence de sang. Une recto-colite ulcéreuse gauche avait été diagnostiquée 3 ans auparavant par une colonoscopie relevant une hémorragie et un mucus granuleux au niveau colique et rectal.

Le patient est maigre, d'aspect pâle et fatigué. Il se plaint de douleurs et de crampes abdominales localisées au bas-ventre.

À l'examen, pas de fièvre ni tachycardie. La radiographie colique apparaît grossièrement normale sans évidence de niveau aérien, d'œdème pariétal ou de dilatation. On note des éruptions cutanées avec démangeaisons sur le torse. Un œdème jambier bilatéral est évident. Le malade se plaint de douleurs aux poignets. Il affirme avoir perdu le goût des aliments et de saigner des gencives au brossage des dents. La tension artérielle est 150/100 mmHg.

L'examen des selles ne relève pas d'agents pathogènes entériques ni de *Clostridium difficile*.

Les données biologiques sont :

- K⁺ 4,0 mmol/L Hb 11,8 g/100 mL ;
- Na⁺ 135 mmol/L Albumine 25 g/L ;
- urée 6,2 mmol/L VSE 19 mm/h ;
- créatinine 62 µmol/L CRP 22 mg/L ;
- hématocrite 35 % ASAT < 30 UI/L ;
- GB 2,5 × 10⁹/L.

À l'admission, le traitement était :

- sulfasalazine : 1 g 2 fois par jour *per os* ;
- lopéramide : 2 mg au besoin.

- b) Pression artérielle.
- c) Éruptions cutanées avec démangeaisons.
- d) Douleurs aux poignets.
- e) Perte du goût.
- f) Saignements gingivaux.
- g) Œdèmes.

3. Parmi les propositions de prise en charge initiale du patient, laquelle ou lesquelles vous paraissent correctes ?

- a) Administrer 3 culots de concentré érythrocytaire.
- b) Injecter 100 mg de méthylprednisolone en IV.
- c) Prescrire 500 mg · 2/j de métronidazole *per os*.
- d) Prescrire *Colofoam*.
- e) Arrêter la sulfasalazine.

4. Parmi les schémas thérapeutiques à proposer après la prise en charge initiale de la poussée, le(s)quel(s) vous paraissent appropriés ?

- a) Augmenter la posologie de sulfasalazine à 4 g/j.
- b) Prescrire *Pentasa* comprimés, 2 g/j.
- c) Prescrire de l'azathioprine, 2 mg/kg/j.
- d) Prescrire de la prednisolone, 30 mg/j *per os*.
- e) Prescrire *Colofoam*
- f) Prescrire *Rowasa* comprimés, 2 g/j.

5. En cas d'échec de la stratégie thérapeutique utilisant un ou des médicaments proposés à la question 4, est-il licite de proposer à ce patient :

- a) Une colectomie.
- b) Un traitement par ciclosporine.
- c) Une nutrition entérale partielle.
- d) L'augmentation de la dose de corticoïde.
- e) L'association corticoïde et azathioprine.

6. Si un traitement par ciclosporine est envisagé, quelles sont les modalités à faire respecter et les recommandations à faire au patient ?

- a) Doser régulièrement la ciclosporinémie.
- b) Faire une NFS tous les mois.
- c) Doser la créatininémie régulièrement.
- d) Éviter la prise d'aminopénicillines.

7. Que pensez-vous des affirmations suivantes ? Votre réponse peut être : vrai, faux, partiellement exact. Argumentez vos réponses.

- a) La colectomie est curative dans la maladie de Crohn.
- b) Les lavements aux corticoïdes sont utiles dans la maladie de Crohn.
- c) La mésalazine est contre-indiquée en cas de grossesse.
- d) L'utilisation d'antibiotiques est utile dans la maladie de Crohn.
- e) Une nutrition entérale hyperlipidémique est utile après résection étendue du grêle.

QUESTIONS

1. Parmi les éléments biologiques, quels sont les paramètres dont les valeurs vous semblent en relation avec les signes cliniques ?

- a) Ionogramme.
- b) Albuminémie.
- c) Hématocrite.
- d) Créatininémie.
- e) ASAT.
- f) CRP.
- g) Globules blancs.
- h) Urée.

2. Parmi les signes cliniques suivants, quels sont ceux en relation directe avec la pathologie de présentation du patient ?

- a) Douleurs abdominales.

RÉPONSES

1. b), c), f)

L'hypoalbuminémie (N : 35-50 g/L) et l'hématocrite bas (N : 38-45 %), associé à un C-réactive protéine (CRP) élevée (N : < 8,2 mg/L) sont cohérents avec une RCUH. Les diarrhées persistantes induisent une perte protéique par fuite ainsi qu'une anémie par saignements rectaux. Ces diarrhées sanglantes, avec douleurs abdominales sont assez caractéristiques de la RCUH, les rectorragies étant moins fréquentes dans la MC.

d) La créatininémie reflète la fonction glomérulaire qui n'est pas atteinte dans ces pathologies.

a) L'ionogramme peut être intéressant car il permet de mettre en évidence une déshydratation et des troubles électrolytiques qui signeraient une crise sévère de poussée, nécessitant des mesures correctives. Dans ce cas, l'urée (h)(N : 3,0-6,5 mmol/L), qui est un bon marqueur de l'état d'hydratation associé à la natrémie, serait ici d'une faible utilité compte tenu de la malnutrition chronique de ces patients avec carence protéique qui fausse l'estimation de son *pool*. Une élévation nette des transaminases, normales ici, refléterait des manifestations extradiigestives de type hépatique.

2. a), d), e), g)

a) Les douleurs abdominales sont un des signes cliniques classiques de la RCUH, notamment en poussée.

d) Les douleurs aux poignets peuvent être le reflet d'une des manifestations extradiigestives observées dans la RCUH et la MC : arthralgies, troubles cutanés, altérations hépatiques, carences nutritionnelles. Les manifestations articulaires sont fréquentes (25 % des patients). Elles vont d'une arthralgie banale à des arthrites aiguës, douloureuses. Ces arthrites sont non déformantes, mono- ou polyarticulaires et affectent généralement les coudes, les poignets et les chevilles. Elles sont plus fréquentes dans les localisations coliques que dans celles du grêle. Elles sont non infectieuses avec liquide de ponction stérile et les tests d'arthrites spécifiques (anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, latex-LE) sont négatifs.

e) La perte de goût (agueusie) peut refléter une carence zincique. Des troubles dermatologiques sont également associés à un déficit en zinc. L'hypozincémie devrait être objectivée par une détermination de cet élément dans le sérum (*pool* circulant) mais aussi dans les phanères (*pool* de réserve), une hypozincémie sérique avec zincémie normale au niveau des phanères traduisant une carence récente. Ce type de carence est assez fréquemment observé lors de RCUH ou MC du fait d'une malabsorption liée à l'inflammation chronique du tube digestif.

g) L'œdème est lié à l'hypoalbuminémie qui induit une rétention hydrosodée dans le compartiment extracellulaire non circulant.

b) La PA, légèrement élevée, est sans rapport direct avec la pathologie. Cependant, une PA basse, associée à une tachycardie, pourrait traduire une hypovolémie ou un état de préchoc, en cas de déshydratation sévère.

c) Les troubles dermatologiques, avec démangeaisons, et les saignements gingivaux sont probablement dus, non à la pathologie elle-même, mais au traitement par la sulfasalazine. Cet anti-inflammatoire est un hétérodimère de mésalazine et d'un sulfamide (sulfapyridine). Dans cette molécule, la mésalazine est liée par une liaison azoïque avec la sulfapyridine. L'utilisation de cette prodrogue permet de protéger la mésalazine du pH gastrique et d'induire un ciblage colique, par action de réductases bactériennes intraluminales qui scindent la molécule, libérant *in situ* la mésalazine. La moitié sulfamide est absorbée et acétylée au niveau hépatique suivant un phénotype bimodal : acétyleurs lents et rapides. Chez l'acétyleur lent la diminution de clairance de la sulfapyridine peut accroître la fréquence des effets indésirables cutanés et hématologiques, classiques des sulfamides.

f) Les saignements gingivaux peuvent traduire une thrombocytopénie toxique qui devrait être objectivée par une numération de plaquettes. Les éruptions cutanées avec démangeaisons sont plus certainement le reflet de la toxicité de la sulfapyridine que d'une manifestation cutanée extradiigestive de la RCUH qui sont essentiellement de type érythème noueux ou ulcérant. Une consultation dermatologique serait éventuellement utile pour ce patient.

On ne note pas de signes évidents d'une toxicité dose-dépendante qui pourrait être liée à la partie mésalazine (céphalées, nausées, vomissements, troubles pulmonaires). Ce point est important car il devrait permettre de proposer le remplacement de la sulfasalazine par la mésalazine.

3. b), d), e)

b) On est devant une poussée modérée d'une RCUH (douleurs et diarrhées profuses mais pas de fièvre, de déshydratation aiguë, ni de perturbations électrolytiques) chez un patient en rémission sous sulfasalazine (2 g/j) sans corticothérapie orale ou locale. Pour traiter cette poussée, il est logique d'instaurer une corticothérapie en IV à la dose de 100 mg, 3 fois par jour et à la limite inférieure des doses recommandées (100-500 mg × 3).

d) L'administration rectale d'une mousse de corticoïde (*Colofoam*) semble *a priori* licite. Cette prescription devrait cependant faire suite à une rectoscopie permettant de localiser l'étendue des lésions, l'administration locale de corticoïdes (ou de mésalazine) n'étant efficace que dans les formes anale et colique gauche de la RCUH ou anale et rectale de la MC.

e) L'arrêt de la sulfasalazine se justifie pleinement par les signes de toxicité induits par son usage. Son remplacement par de la mésalazine *per os* ou en lavement devra être discuté après la mise en rémission.

- a) La transfusion de globules rouges est inutile et non justifiée par une perte globulaire significative. L'hémoglobine (11,8 g/100 mL ; N : 13-15 g/100 mL) n'est que modérément diminuée, sans risque de défaut d'oxygénation cellulaire. Une transfusion de globules rouges n'est indiquée que dans les grandes pertes sanguines (hémorragies posttraumatiques, hématémèses, hémorragies pelviennes) avec Hb < 7 g/100 mL, choc hypovolémique et effondrement de la saturation en O₂.
- c) Le métronidazole ne présente aucun intérêt dans ce cas. Son utilité (comme anti-inflammatoire à 20 mg/kg/j *per os* par un métabolite nitré formé au niveau colique et non comme antibactérien) n'a été démontrée que dans des formes de MC avec fistules périnéales. Cette efficacité n'a pas été retrouvée dans la RCUH.
4. b), d), e), f)
- d) La prescription d'un corticoïde par voie orale associée à la mésalazine est logique puisque le patient semblait contrôlé par la sulfasalazine seule jusqu'à sa poussée. La prednisolone est le choix de référence bien que d'autres glucocorticoïdes puissent être utilisés. La posologie de 30 mg/j est correcte. En effet, les posologies orales recommandées sont de 30-40 mg/j sur 2-3 semaines avec réduction progressive, en cas d'amélioration, de la symptomatologie à 10-20 mg/j sur 4-6 semaines. Les doses de maintenance seront de 6-15 mg par jour. Les cas modérés peuvent être traités par une administration unique le matin pour mimer le cycle cortisolique diurne. Les effets indésirables seront ceux de la corticothérapie au long cours. Les contre-indications sont une infection ou une mycose non contrôlée, certaines viroses (hépatites, herpès, zona), un ulcère gastro-duodéal évolutif, la goutte, un état psychotique. Il conviendra donc de rechercher tout signe d'hypercorticisme et d'écarter toute possibilité d'un foyer infectieux ou parasitaire. La prudence est de mise en cas de déséquilibres hydroélectrolytiques majeurs du fait de l'effet minéralocorticoïde. Le diabète n'est pas une contre-indication mais devra être surveillé.
- e) Pour le *Colofoam*, voir les commentaires de la question 3. Le risque de passage systémique d'un corticoïde par voie rectale est faible. Cependant, cette absorption systémique peut varier en fonction du degré d'atteinte de la muqueuse.
- b), f) Devant l'intolérance à la sulfasalazine, due à la partie sulfamide, il convient de la remplacer par la molécule mère : la mésalazine. Comme indiqué dans les commentaires de la question n° 3, il n'a pas été noté de signes évidents d'une toxicité dose-dépendante qui pourrait être liée à la partie mésalazine (céphalées, nausées, vomissements, troubles pulmonaires). Cependant, des signes dermatologiques (rash) peuvent également traduire une toxicité. Il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des éruptions notées chez le patient et de suivre la tolérance du traitement alternatif par la mésalazine. Le choix du *Pentasa*, comprimés gastrorésistants à libération prolongée sur l'ensemble du grêle (80%) est inapproprié dans la RCUH où l'implication est essentiellement recto-colique. Ce produit est plus indiqué dans la MC. Il viendrait donc de proposer le *Rowasa*, comprimé gastrorésistant libérant exclusivement au niveau colique.
- a) L'augmentation de posologie de la sulfasalazine serait logique *a priori* si l'on n'était pas devant une suspicion de toxicité induite par ce médicament. En cas de non-réponse à une dose modérée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 g/j. Cependant, ce schéma est plutôt utilisé dans le traitement de la poussée. En cas d'échec à une posologie d'entretien (2-3 g/j) l'augmentation des doses de corticoïde est préférée.
- c) L'utilisation à ce stade d'un immunosuppresseur, l'azathioprine ne semble pas adéquate. En effet, il s'agit d'une poussée modérée de RCUH chez un patient préalablement bien contrôlé par la sulfasalazine à doses faibles. L'azathioprine est surtout utilisée à 2 mg/kg/j, en cas de non-réponse aux aminosalicyles, et à des doses habituelles de corticoïdes, surtout dans la MC et occasionnellement dans la RCUH. Ce médicament pourrait être utilisé comme épargnant de corticoïdes si le traitement proposé : mésalazine 2 g/j + prednisolone 30 mg/j s'avérait insuffisant pour maintenir la rémission ou en cas d'apparition d'effets indésirables aux corticoïdes. Il convient cependant de prendre en compte l'incidence augmentée des lymphomes, la toxicité hématologique induite par l'azathioprine (suivre NFS) et les inconvénients généraux d'une immunosuppression au long cours (risques infectieux, par exemple).
5. b), d), e)
- b), d), e) La stratégie à proposer associe *a priori* mésalazine 2 g/j + prednisolone 30 mg/j (voir la question n° 4). En cas d'échec avéré de celle-ci, un traitement immunosuppresseur est envisageable, soit ciclosporine, soit azathioprine (voir les commentaires de question n° 4). Une augmentation des doses de corticoïdes est possible sous réserve d'une tolérance acceptable. L'association azathioprine/corticoïdes est une alternative intéressante. Il faut noter que la RCUH et la MC ne figurent pas explicitement dans les indications d'AMM de la ciclosporine et de l'azathioprine.
- a) La colectomie est curative dans la RCUH. Elle devrait cependant n'être proposée qu'en cas d'échec à plusieurs traitements médicaux faisant appel aux corticoïdes, anti-inflammatoires aminosalicylés et immunosuppresseurs. Les conséquences d'une colectomie radicale avec iléostomie sont en effet importantes pour le patient : risques péri- et postopératoires, acceptabilité, entretien de la stomie, nécessité d'une alimentation adaptée.
- c) À ce stade la nutrition entérale, même partielle, ne se justifie que si le bilan de l'état nutritionnel montre une véritable carence protéino-énergétique.
6. a), c)
- a), c) Le suivi de tout traitement par ciclosporine implique obligatoirement un dosage de la ciclosporine sur sang total, si possible par méthode monoclonale, et la créatininémie. Ces deux paramètres permettront de s'assurer régulièrement du maintien dans la fourchette thérapeutique estimée (100-300 ng/mL) sans risque de surdosage et

de mettre en évidence une toxicité rénale. Il conviendrait d'ajouter un bilan hépatique et une NFS. Le *Néoral* devrait être préféré du fait d'une biodisponibilité plus régulière, moins dépendante de l'alimentation. Les posologies sont de l'ordre de 10-15 mg/kg/j.

- b)** La ciclosporine n'est pas hémato-toxique. Des NFS régulières ne seraient nécessaires que pour le suivi de l'efficacité et la toxicité de l'azathioprine dont l'association avec la ciclosporine n'est pas validée dans ces indications, contrairement à la transplantation. Cependant, des NFS régulières peuvent être utiles pour suivre les pertes sanguines digestives.
- d)** La prise d'aminopénicillines n'est pas contre-indiquée du fait d'une clairance essentiellement rénale, sans métabolisme hépatique. Par conséquent, elle ne pose pas de problème avec la ciclosporine dont les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Ces interactions doivent faire l'objet de toute l'attention pharmacologique pour éviter un surdosage par inhibition du métabolisme de la ciclosporine, entraînant une toxicité rénale ou une inefficacité par induction enzymatique. En général, les médicaments fortement métabolisés par les cytochromes P-450 doivent être évités, notamment les macrolides susceptibles d'une prescription ou d'une automédication fréquentes en cas d'infections banales.

7. a) faux; b) partiellement vrai; c) faux; d) partiellement vrai; e) faux.

- a) Faux :** la colectomie n'est que palliative dans la MC. C'est dans la RCUH que cette colectomie est curative.

- b) Partiellement vrai :** les lavements aux corticoïdes sont utiles dans la MC uniquement dans le cas de localisation ano-rectale et éventuellement colique gauche.

- c) Faux :** la mésalazine n'est pas tératogène ni embryotoxique. Elle peut donc être utilisée pendant la grossesse. Il convient cependant de ne pas dépasser la posologie de 2 g/j *per os*. En cas de non-contrôle de cette posologie, une thérapeutique alternative (corticoïdes ou voie rectale) doit être envisagée.

- d) Partiellement vrai :** les antibiotiques ne sont utiles qu'en cas de mégacolon toxique. Le métronidazole est surtout utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires. En cas de colite toxique, l'antibiothérapie de choix serait la vancomycine associée au métronidazole. En cas de MC avec fièvre on utilise de l'ampicilline, des tétracyclines ou de la céphalotine.

- e) Faux :** une nutrition entérale hyperlipidémique est contre-indiquée en cas de résection étendue du grêle pratiquée dans certaines formes de MC. Dans ce cas, une malabsorption lipidique liée aux altérations de la recirculation entérohépatique des sels biliaires nécessite souvent l'usage de cholestyramine (*Questran*) ou d'un régime enrichi en acides gras à chaînes moyennes. Il conviendra de proposer une nutrition hyperprotéique hypercalorique avec un apport énergétique essentiellement glucidique. Une diète sans fibres (sans résidus) est préférable pour un fonctionnement adéquat de la stomie. On utilisera des mélanges semi-élémentaires ou élémentaires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- CANAVAN C., ABRAMS K.R., MAYBERRY J. — Meta-analysis : colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2006, 23 (8), 1097-1104.
- EADEN J.A., ABRAMS K.R., MAYBERRY J.F. — The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a meta-analysis. *Gut*, 2001, 48 (4), 526-535.
- ECCO consensus guidelines for IBD — European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *Gut*, 2006, 55 suppl 1, i1-i58.
- EVANS B.K. — Inflammatory bowel diseases. In : *Clinical pharmacology and therapeutics*. Walker R. Edwards C. editors, Edinburgh : Churchill Livingstone, 1994. 137-152.
- GLICKMANN R.M. — Inflammatory bowel diseases. In : *Harrison's Principles of internal medicine*, 10th Ed., Peterdorf R.G., Adams R.D., Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin J.B., Wilson J.D. ed., McGraw-Hill, Londres, 1983, 1738-1752.
- HAWTHORNE A.B., HAWKLEY C.J. — Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases. *Drugs*, 1989, 38, 267-288.
- HUGOT J.P. (U458 Inserm), CHAMAILLARD M., ZOUALI H. *et al.* — Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, 411 (6837), 599-603.
- KANDIEL A., FRASER A.G., KORELITZ B.I., BRENSINGER C., LEWIS J.D. — Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine, *Gut*, 2005, 54 (8), 1121-1125.
- MISIEWICZ J.J., POUNDER R.E., VENABLES C.W. — *Diseases of the gut and pancreas*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.
- OGURA Y., BONEN D.K., INOHARA N. *et al.* — A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, 411 (6837), 603-606.
- PEPPERCORN M.A. — Advances in drug therapy for inflammatory bowel diseases. *Ann Int Med* 1990, 112, 50-60.
- RHODES J., MAYBERRY J.F. — Ulcerative colitis. *Med. Inter.*, 1990, 79, 3269-3275.
- SOTTILE R.F., QUANDT C.M., PRESENT D.H., MEHL B. — Medical management of inflammatory bowel diseases. *DICP Ann. Pharmacother.*, 1989, 23, 963-973.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	270
Physiopathologie	270
Étiologie	270
Diarrhées infectieuses	270
Diarrhées des traitements antibiotiques	270
Diarrhée du sida	271
Diarrhée induite par les chimiothérapies	271
Médicaments utilisables	271
Solutions de réhydratation orale	271
Médicaments antidiarrhéiques	272
Antibiotiques utilisés	273
Divers	274
Critères de choix thérapeutique	274
Stratégie thérapeutique dans le traitement des toxi-infections alimentaires	274
Toxi-infections alimentaires dans les pays industrialisés	274
Toxi-infections alimentaires dans les pays en développement	275
Stratégie thérapeutique dans la diarrhée du voyageur	276
Traitement curatif	276
Prévention	277
Stratégie thérapeutique dans le traitement de la diarrhée survenant à la suite d'un traitement antibiotique	277
Diarrhée modérée fécale et sans fièvre	277
Diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>	277
Prévention	277
Stratégie thérapeutique dans le traitement de la diarrhée du sida avéré	277
Stratégie thérapeutique Dans le traitement de la diarrhée induite par la chimiothérapie ..	279
Stratégie thérapeutique chez la femme enceinte	279
Stratégie thérapeutique chez la personne âgée	280
Stratégie thérapeutique chez l'enfant et le nouveau-né	280
Diarrhée néonatale	280
Diarrhée par malabsorption	280
Diarrhée infectieuse	280
Diarrhée chronique non spécifique de l'enfant (côlon irritable)	280
Optimisation thérapeutique	281
Posologies et plan de prise	281
Solutions de réhydratation orale	281
Ralentisseurs du transit	281
Antisécrétoires intestinaux : acétorphan	281
Antibactériens intestinaux	281
Médicaments protecteurs de la muqueuse intestinale (adsorbants)	282
Antidiarrhéiques d'origine microbienne	282
Traitement antibiotique	282
Octréotide	283
Prévention de l'iatropathologie	283
Prévention des risques majeurs	283
Prévention des effets indésirables	284
Conseils au patient	286
CE QU'IL FAUT RETENIR	287
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	288
Références bibliographiques	289

14

Traitement des diarrhées

Chapitre révisé pour cette édition par :

Marion Buyse

*Maitre de conférences,
pharmacie clinique
faculté de Pharmacie Paris-XI
Châtenay-Malabry, France*

Philippe Marteau

*Professeur, praticien hospitalier (PUPH),
Département médico-chirurgical
de pathologie digestive
Hôpital Lariboisière, Paris, France*

Chapitre initialement rédigé par :

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris;
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie Paris-XI,
Châtenay-Malabry, France*

Olivier Goulet

*Professeur, praticien hospitalier (PUPH),
service de gastro-entérologie,
CHU Necker-Enfants Malades,
Paris, France*

Philippe Marteau

*Professeur, praticien hospitalier (PUPH),
Département médico-chirurgical
de pathologie digestive
Hôpital Lariboisière, Paris, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Une diarrhée correspond à l'émission de selles liquides, fréquentes (supérieures à 3 par jour) et abondantes (débit fécal supérieur à 300 g par jour). Elle est dite aiguë quand elle ne persiste que quelques heures à quelques jours ; elle peut être alors souvent traitée par des mesures thérapeutiques simples. Elle est dite chronique lorsqu'elle persiste de quelques jours à quelques mois ; elle nécessite alors d'importantes mesures diagnostiques et thérapeutiques spécifiques (médicamenteuses, voire chirurgicales) (Marteau, 2000).

Plusieurs types de diarrhées, faisant appel à des traitements spécifiques, peuvent être distingués.

Diarrhées osmotiques. — Elles sont dues à l'ingestion d'agents osmotiques, peu ou non absorbables, entraînant un appel d'eau dans la lumière de l'intestin grêle et du côlon. Cette non-absorption peut être physiologique (agents naturellement non absorbés) ou pathologique. Le diagnostic peut être fait par le jeûne qui doit supprimer la diarrhée (sauf en cas de prise de laxatifs avouée par le malade ou pathomimie).

Diarrhées motrices. — De type hydro-électrolytiques, elles sont liées à une accélération du transit intestinal dans l'intestin grêle et le côlon. Dans ce cas, les selles sont fréquentes, de faible volume, impérieuses, souvent postprandiales et contenant des aliments non digérés. Le diagnostic est fait par le test au carmin.

Diarrhées par malabsorption. — Elles sont dues à une malabsorption des nutriments ainsi que des vitamines et s'accompagnent d'amaigrissement, malgré une conservation de l'appétit. Elles sont diagnostiquées par la mise en évidence des signes de carences vitaminiques et nutritionnelles ou d'une stéatorrhée.

Diarrhées sécrétoires. — Elles sont causées par les médicaments (laxatifs, diurétiques, etc.), les virus, les toxines (bactériennes, etc.). Ces diarrhées persistent en cas de jeûne. Habituellement très abondantes, elles peuvent s'accompagner d'hypokaliémie, d'acidose métabolique et d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Diarrhées lésionnelles ou inflammatoires. — Elles sont dues à des lésions intestinales macroscopiques et se caractérisent par la présence de sang et/ou de pus dans les selles. Le diagnostic se fait par iléo-coloscopie avec biopsie.

ÉTIOLOGIE

Diarrhées infectieuses

► Toxi-infections alimentaires

Les toxi-infections alimentaires résultent de l'ingestion d'aliments contaminés par des micro-organismes patho-

gènes ou par leurs toxines (Trémolières, 1996). Ces toxi-infections doivent faire l'objet d'une déclaration quand elles sont collectives.

L'infection digestive va dépendre de la virulence du micro-organisme impliqué et des moyens de défense de l'hôte. Les shigelles présentent un pouvoir pathogène plus important que celui des salmonelles et des *Escherichia coli*.

Deux formes cliniques peuvent se présenter :

- **gastro-entérite** : elle est le plus souvent due à des bactéries sécrétrices d'entérotoxines (*E. Coli* entérotoxigène, virus cholérique, certains staphylocoques, etc.) et comprend des diarrhées profuses, liquides, peu ou pas fécales, avec le plus souvent des vomissements. On parle de syndrome cholériforme. Les entérocytes, sous l'action des toxines, sécrètent de l'eau et des électrolytes ;
- **entérocologie** : elle est due à des bactéries du type *Shigella*, *E. coli* invasif, *Salmonella*, *Campylobacter*, etc. Les bactéries, dans ce cas, pénètrent dans l'entérocyte et provoquent œdème, inflammation et ulcérations. Elle s'accompagne de selles fécales peu abondantes, nombreuses, parfois purulentes et/ou sanglantes. On parle de syndrome dysentérique.

► Diarrhée du voyageur

Les diarrhées survenant chez le voyageur sont le plus souvent infectieuses. Indépendamment de ces diarrhées infectieuses, peuvent survenir des diarrhées simplement dues aux changements de mode de vie, alimentaire principalement et à la prise de certains médicaments.

Sont responsables de diarrhées infectieuses du voyageur :

- les entéropathogènes bactériens : *Escherichia coli* entérotoxigène, le plus fréquent, mais aussi *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas*, certains staphylocoques et *Vibrio* ;
- des virus de type rotavirus et le virus Norwalk ;
- des parasites : *Entamoeba histolitica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Strongyloides stercoralis* (anguillulose), *Schistosoma mansoni* (bilharziose intestinale).

La diarrhée du voyageur est couramment appelée « turista ». Elle survient classiquement 4 à 15 jours après l'arrivée en zone tropicale ou tempérée chaude. Le début est brutal et peut s'accompagner, de façon inconstante, de douleurs abdominales, nausées, anorexie et malaise général avec ou sans fièvre. Elle est souvent peu grave mais dans tous les cas, elle doit être surveillée et une déshydratation doit toujours être redoutée.

Diarrhées des traitements antibiotiques

La fréquence de survenue d'une diarrhée lors d'un traitement antibiotique est située entre 5 et 30 % (Beaugerie, 1996). Le risque de survenue dépend du type d'antibiotique utilisé. Les antibiotiques entraînant le plus de diarrhées présentent un spectre incluant les entérobactéries et les germes anaérobies (pénicillines, céphalosporines, cyclines) et présentent une faible absorption intestinale et une forte excrétion biliaire.

Elles peuvent se présenter sous deux formes cliniques de sévérité variable :

- **diarrhées bénignes** : la majorité des diarrhées survenant lors d'un traitement antibiotique est bénigne et résulte de l'appauvrissement de la flore colique du patient. Elles sont alors modérées (3 à 5 selles par jour) et surviennent habituellement entre 3 et 5 jours après le début du traitement antibiotique. De façon très rare, elles peuvent survenir jusqu'à 6 semaines après la fin de ce traitement ;
- **colites pseudo-membraneuses** : il s'agit d'une forme rare mais très grave. Elles sont dues à *Clostridium difficile*. L'incidence de la diarrhée à *C. difficile* chez le patient ambulatoire est basse, alors que la probabilité d'acquisition du germe lors d'un séjour hospitalier peut atteindre 20 % après une semaine et augmente proportionnellement à la durée du séjour. Ces diarrhées surviennent 4 à 9 jours après le début du traitement et, dans des cas extrêmes, jusqu'à 6 semaines après l'arrêt de l'antibiotique. Les selles sont liquides, verdâtres et au nombre de 3 à 8 par jour. Une fièvre modérée et des douleurs abdominales sont possibles mais inconstantes. Une dilatation colique peut être mise en évidence par radiographie de l'abdomen sans préparation.

Les antibiotiques responsables de colites à *Clostridium difficile* sont :

- **fréquemment**, les céphalosporines, les aminopénicillines (ampicilline et amoxicilline) et la clindamycine ;
- **rarement**, les pénicillines non aminopénicillines, les macrolides ;
- **plus rarement**, le métronidazole, la rifampicine, la bacitracine, la vancomycine, les tétracyclines, le cotrimoxazole et les quinolones.

Diarrhée du sida

Cette diarrhée est principalement due aux agents infectieux qui colonisent le tractus gastro-intestinal. Ce sont surtout des parasites, des bactéries et des virus et plus rarement des champignons. Cette diarrhée peut aussi avoir des causes non infectieuses comme un sarcome de Kaposi gastro-intestinal, un lymphome ou être iatrogénique (Lew, 1997 ; Rapport 2006 – Prise en charge des personnes infectées par le VIH).

Diarrhée induite par les chimiothérapies

Les chimiothérapies sont très fréquemment responsables de diarrhées potentiellement graves. Le mécanisme de survenue est variable selon l'agent en cause. L'incidence est plus importante avec des composés de la classe des fluoropyrimidines (5-FU) et l'irinotécan. Dans le cas des fluoropyrimidines, le 5-FU entraîne un arrêt de la mitose au niveau des cellules épithéliales intestinales réduisant le nombre d'entérocytes matures. Il s'en suit une malabsorption et une sécrétion augmentée de fluides et d'électrolytes. Dans le cas de l'irinotécan, la diarrhée est due à l'augmentation d'activité des bêta-glucuronidases intestinales intervenant dans son métabolisme (Wadler, 1998).

MÉDICAMENTS UTILISABLES

Le traitement des diarrhées sera causal, lorsque l'étiologie est découverte. Dans la majorité des diarrhées aiguës, le traitement sera symptomatique et s'accompagnera toujours d'une réhydratation orale.

Solutions de réhydratation orale

Il s'agit de solutions comportant toujours un hydrate de carbone, du chlorure de sodium et du chlorure de potassium (tableau 14.1). La composition est variable. Les variations portent sur les concentrations en ions sodium, potassium et chlore ainsi que sur l'adjonction de bicarbonates, en tant que tampons pour corriger les états d'acidose, d'acides aminés pour améliorer la balance azotée et favoriser la réabsorption de sodium, de même que l'addition de saccharose et polymères du glucose. Ces solutions permettent un cotransport glucose/sodium au niveau de l'épithélium intestinal et corrigent ainsi les troubles de l'hydratation (Goulet, 1994).

Dans certains pays en développement, du fait de la difficulté d'approvisionnement, le glucose est remplacé par des céréales. Les grains de riz, de blé, ou de maïs contiennent de 80 à 90 % d'hydrates de carbone et 7 à 10 % de protéines, qui sont hydrolysés, et qui apportent glucose et acides aminés. Ces solutions à base de céréales sont au moins aussi efficaces que la solution préconisée par l'OMS (Powell, 1993).

Tableau 14.1. Solutions de réhydratation par voie orale.

	Solution OMS	Adiaril	Alhydrate	Fanolyte	Ges 45	Hydrigoz	Picolite	Viatol
Énergie (kcal/L)	80	104	330	64	160	330	356	80
Osmolarité (mOsm/L)	210	250	270	240	250	270	255	250
Glucides (g/L)	20	26	82,5	16	40	82,5	89	20
Sodium (mmol/L)	75	60	60	60	56	60	60	50
Potassium (mmol/L)	20	20	20	20	25	20	19	25
Citrates (mmol/L)	10	10	18	10	12	18	14	12

Médicaments antidiarrhéiques

L'antidiarrhéique idéal devrait présenter un effet antisécrétoire, être non absorbable et actif dans la lumière intestinale. Le plus souvent, les médicaments disponibles (tableau 14.2) ne peuvent traiter que des diarrhées faibles à modérées et s'avèrent insuffisants dans des diarrhées graves.

► Médicaments ralentisseurs du transit : opium et dérivés

Ils réduisent le transit intestinal permettant un contact prolongé entre les fluides et la muqueuse intestinale favorisant ainsi l'absorption des liquides.

Les préparations à base d'opium figurent parmi les antidiarrhéiques les plus anciens et les plus efficaces. Leur utilisation est limitée par leurs effets indésirables.

Des dérivés synthétiques comme la codéine, le diphénoxylate et le lopéramide sont couramment utilisés.

Ils sont très efficaces mais exposent au risque d'accoutumance. Ils agissent, à la fois, par interférence avec la sécrétion intestinale et par diminution de la motilité intestinale en se fixant sur les récepteurs μ . Le diphénoxylate et le lopéramide sont les plus spécifiques des récepteurs intestinaux du fait d'une moindre activité centrale. Ce point pourrait s'expliquer par un effet de premier passage et du fait d'un moindre passage de la barrière hémato-encéphalique (Ericsson, 1990).

Ils ne doivent pas être utilisés en cas de diarrhées sanglantes ou fébriles, d'origine microbienne, car la stase intestinale favorise l'invasion bactérienne et retarde l'élimination des micro-organismes.

Tableau 14.2. Médicaments utilisables dans le traitement des diarrhées (commercialisés en France).

DCI	Noms commerciaux	Formes galéniques
Ralentisseurs du transit		
dérivés de l'opium	<i>Elixir parégorique</i> <i>Parégorique Lafran</i>	suspension buvable comprimé à 5 mg
diphénoxylate	<i>Diarsed</i>	comprimé à 2,5 mg
loperamide	<i>Imodium</i>	solution buvable 0,2 mg/mL
	<i>Arestal</i>	comprimé à 1 mg
	<i>Altocel, Diaretyl, Dysentec, Dyspagon, Ercestop, Imodium, Imossel, Indíaral, Loperamide, Nabutil, Peracel</i>	gélule à 2 mg
	<i>Imodiumlingual, Imosselingual, Imossel Duo, Loperamide lyoc</i>	comprimé à croquer ou lyophilisat
Antisécrétoire		
racécadotril (acétorphan)	<i>Tiorfan adulte</i> <i>Tiorfan enfants</i> <i>Tiorfan nourrissons</i>	gélule poudre orale sachet de 30 mg poudre orale sachet de 10 mg
Antiseptiques intestinaux		
nifuroxazide	<i>Ercéfuryl, Nifuroxazide, Panfurex</i>	suspension buvable à 4 %
	<i>Bacterix, Bifix, Diafuryl, Ediston, Ercéfuryl 200, Erceryl, Panfurex 200, Lumifurex, Septidiaryl</i>	gélule à 200 mg
colistine	<i>Colimycine</i>	comprimé à 1,5 M
tiliquinol + tibroquinol	<i>Intetrix</i>	gélule à 100 mg de tiliquinol + 200 mg de tibroquinol
sulfaguanidine	<i>Enteropathyl</i>	comprimé à 500 mg
Protecteurs de la muqueuse gastrique (adsorbant)		
attapulgite	<i>Actapulgite</i>	sachet de 3 g
diosmectite	<i>Smecta</i>	sachet de 3 g
pectine + cellulose + silice	<i>Gelopectose</i>	poudre à diluer
lactoprotéines méthylénique	<i>Sarcolene</i>	sachet de 0,5 et 2 g

Tableau 14.2. Médicaments utilisables dans le traitement des diarrhées (commercialisés en France). (Suite)

DCI	Noms commerciaux	Formes galéniques
Probiotiques		
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Ultra-levure	poudre pour suspension buvable gélule à 50 et 200 mg
<i>Bacillus</i>	Lyo-Bifidus	poudre pour suspension buvable
<i>Lactobacillus</i>	Lactéol Bacilor	poudre pour suspension buvable gélule et comprimé
Antidiarrhéiques divers		
octréotide	Sandostatine	solution injectable à 50, 100 ou 500 µg/mL

► Antisécrétoires : acétorphan

Les enképhalines sont des neuropeptides, présents notamment dans la paroi intestinale, qui s'opposent à la production d'AMP cyclique et donc inhibent les sécrétions d'eau et d'électrolytes, cause primaire des diarrhées aiguës. L'acétorphan exerce son action antidiarrhéique par un effet inhibiteur des enképhalinases, s'opposant ainsi à la dégradation des enképhalines.

► Antibactériens intestinaux

Il s'agit d'antidiarrhéiques antiseptiques dont l'activité est essentiellement de contact au niveau intraluminal. Leur absorption digestive après administration orale est négligeable en l'absence d'altération de la muqueuse gastrique.

► Agents protecteurs de la muqueuse intestinale (adsorbants)

Ils modifient la consistance des selles.

• Pectine

La pectine est assez largement utilisée dans le monde pour le traitement de la diarrhée, mais elle ne modifie que très légèrement la consistance des selles. Aucune étude n'a montré qu'elle était susceptible de réduire la durée des diarrhées. Elle ne modifie pas les pertes de liquides et d'électrolytes. En revanche, la pectine peut interférer avec des traitements antibiotiques. L'OMS ne recommande pas l'utilisation de ce composé dans le traitement de la diarrhée (OMS, 1992).

• Charbon activé

Le charbon activé est utilisé depuis longtemps comme antidiarrhéique de façon empirique. Aucune étude n'a montré qu'il pouvait réduire la durée de la diarrhée. Selon l'OMS, rien ne justifie son emploi dans le traitement de la diarrhée (OMS, 1992).

• Attapulgit et smectite

Ce sont des suspensions d'argile à base de silicate d'aluminium ou de magnésium-aluminium possédant un pouvoir couvrant. Des études ont montré qu'elles pouvaient modifier la consistance des selles mais aucune n'a prouvé

qu'elles diminuaient les pertes de liquides et d'électrolytes. Comme les autres adsorbants, elles risquent d'entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres antidiarrhéiques. Selon l'OMS, l'attapulgit et la smectite n'ont pas d'effet antidiarrhéique significatif et ne devraient pas être utilisées dans le traitement des diarrhées chez l'enfant (OMS, 1992).

► Antidiarrhéiques d'origine microbienne-probiotiques

• *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii est une levure non pathogène, résistante aux antibiotiques, très utilisée en Europe se montrant efficace dans la prévention des diarrhées survenant lors d'un traitement antibiotique. Elle pourrait agir par réduction de la croissance des bactéries pathogènes intestinales et par augmentation de l'activité disaccharidase de la muqueuse. Plusieurs études ont montré qu'elle permettait de réduire le taux de rechute de colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile* et des diarrhées chez les patients traités au préalable par la vancomycine ou le métronidazole. Le mécanisme d'action de ces antidiarrhéiques d'origine microbienne est mal élucidé. Il pourrait s'agir d'une activité antagoniste sur des bactéries pathogènes intestinales et d'une augmentation de l'activité disaccharidase de la muqueuse.

• *Lactobacillus*

Certaines souches de *Lactobacillus*, notamment *acidophilus* ou *casei*, conduisent à la formation de principes actifs, à propriétés antidiarrhéiques :

- par une action bactériostatique due à des substances élaborées par certains lactobacilles ;
- par une augmentation de la flore acidogène intestinale de défense ;
- par un renforcement de la barrière immunologique, suite à l'augmentation du taux d'IgA améliorant ainsi la défense de l'organisme contre les agents pathogènes.

Antibiotiques utilisés

Les mécanismes d'action et spectres d'action des antibiotiques figurent dans le chapitre *Généralités sur les anti-*

biotiques. Il convient également de signaler que le présent paragraphe ne porte que sur les antibiotiques prescrits dans le traitement des diarrhées. Ainsi, parmi ces antibiotiques, on trouve :

- les **fluoroquinolones**, qui s'avèrent efficaces sur les germes pathogènes du tractus digestif tels que : *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter* et *Vibrio*. La péfloxacin, l'ofloxacin, la norfloxacin la ciprofloxacine et la loméfloxacin sont plus indiquées dans les diarrhées infectieuses ;
- les **céphalosporines**, qui ne constituent pas le traitement de choix des diarrhées infectieuses mais qui peuvent être une bonne alternative en cas de contre-indications des fluoroquinolones ;
- les **phénicolés**, qui présentent une activité sur les souches de *Salmonella* et *Shigella*. Le thiamphénicol se caractérise par un spectre d'activité similaire à celui du chloramphénicol mais avec une activité plus faible, en particulier, sur les bactéries à gram négatif. Le risque d'agranulocytose est moins important avec le thiamphénicol qu'avec le chloramphénicol. Ils restent tous les deux un traitement de choix dans le traitement des fièvres typhoïde et paratyphoïde ;
- le **métronidazole**, qui est utilisé dans le cas des diarrhées survenant à la suite d'antibiothérapie et des diarrhées parasitaires (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*).
- les **tétracyclines**, qui présentent un spectre d'action très large mais de nombreuses résistances se sont développées et font que ces antibiotiques constituent un second choix dans le traitement des diarrhées infectieuses ;
- la **vancomycine**, qui est prescrite en cas de diarrhées avec colite pseudo-membraneuse survenant suite à une antibiothérapie. Elle est prescrite par voie orale, voie par laquelle elle ne subit pratiquement pas d'absorption, et se concentre dans le tractus digestif distal ;
- les **macrolides**, en particulier l'érythromycine, qui peut être prescrite lors d'entérocolite due à *Campylobacter*. L'azithromycine et la spiramycine sont utilisées lors de diarrhée parasitaire à *Cryptosporidium* chez l'immuno-déficient. Les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques et peuvent donc augmenter la toxicité de certains médicaments.

Divers

► Cholestyramine

Elle « chélate » les acides biliaires au niveau intestinal qui peuvent être responsables d'une colite biliaire et qui stimulent la sécrétion colique d'eau et d'électrolytes et/ou inhibent leur absorption.

► Sous-salicylate de bismuth (BSS)

Ce médicament, à propriétés anti-inflammatoires (non disponible en France), est un complexe insoluble de bismuth trivalent et de salicylate. Au contact de l'acide chlorhydrique dans l'estomac, une partie de BSS est transformée en oxychlorure de bismuth (BiOCl) et acide salicylique. L'autre partie passe dans le duodénum où il

réagit avec le bicarbonate et les phosphates pour donner du sous-carbonate de bismuth, des sels de phosphate et bismuth. Dans le côlon, les différents composés formés réagissent avec le sulfure d'hydrogène pour donner du sulfite de bismuth, responsable de la coloration des selles en noir lors d'un traitement au BSS. Le BSS et ses produits de métabolisation présentent une activité antimicrobienne contre les agents fréquemment impliqués dans les diarrhées ainsi qu'une action par liaison aux entérotoxines de certains agents pathogènes (*E. coli*, *V. cholerae*).

► Octréotide

Il s'agit d'un dérivé synthétique de la somatostatine avec une demi-vie augmentée. Il augmente le temps de transit et réduit les sécrétions intestinales. C'est le traitement hormonal indiqué dans les diarrhées d'origine tumorale ou dans certaines diarrhées chez le sujet immunodéprimé.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DES TOXI-INFECTIONS ALIMENTAIRES

Quel que soit l'agent infectieux en cause, un traitement symptomatique de réhydratation doit être mis en place systématiquement en cas de déshydratation avant d'envisager un traitement anti-infectieux de la cause.

Toxi-infections alimentaires dans les pays industrialisés

► Diarrhée à *Salmonella* non typhique

Les sources de contamination comprennent les œufs, les volailles, les viandes et les aliments crus. La contamination peut aussi être interhumaine. L'utilisation des antibiotiques ne doit pas être systématique et fait l'objet de controverses. En effet, les antibiotiques ne sont pas justifiés chez les porteurs sains du fait de risque de sélection de résistance. Les formes bénignes évoluent spontanément de façon favorable en 3 à 7 jours. Les antibiotiques ne raccourcissent pas le délai de guérison et pourraient même augmenter la durée de portage. En revanche, il est recommandé de traiter les formes sévères, en particulier celles survenant sur un terrain fragile, et les formes systémiques et viscérales.

Les antibiotiques utilisables sont : les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, les céphalosporines de troisième génération, les aminopénicillines.

► Diarrhée à *Campylobacter*

Les sources de contamination comprennent les volailles, le lait, le bœuf. La contamination peut aussi se faire par les animaux domestiques.

Comme dans le cas des salmonelloses non typhiques, l'intérêt des antibiotiques dans les formes bénignes n'a pas été démontré. Les antibiotiques utilisables sont les macrolides, les fluoroquinolones, l'association amoxicilline-acide clavulanique, les cyclines.

► Diarrhée à *Escherichia coli*

Les sources de contamination comprennent l'eau, les crudités, les viandes et les poissons. Des souches entérohémorragiques d'*E. coli* (particulièrement *E. coli* 0157 : H7), productrices de vérotoxines sont susceptibles de provoquer des épidémies de syndrome hémolytique et urémique. Les hamburgers sont fréquemment décrits comme une source de contamination aux États-Unis et en Grande-Bretagne (Waters, 1994).

Une diarrhée modérée ne nécessite pas de traitement antibiotique. Dans les formes sévères, bien que ne donnant pas lieu à un consensus général, des antibiotiques comme les fluoroquinolones ou le cotrimoxazole peuvent être utilisés en l'absence de contre-indications (Cantey, 1993). Chez l'enfant, étant donné le caractère non invasif de cette infection à *E. coli*, il est préférable pour certains d'utiliser un antibiotique non absorbable tel que colistine ou néomycine (Goulet, 1996b).

► Diarrhée à *Clostridium*

Les viandes (bœuf et volailles) représentent la principale source de contamination. Le traitement fait appel à la pénicilline G et, en deuxième intention, aux céphalosporines.

► Diarrhée à *Shigella*

Les sources de contamination comprennent le lait, les crudités et l'eau. La contamination peut aussi être interhumaine.

Les shigelles présentent de nombreuses résistances aux antibiotiques. Le cotrimoxazole, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération sont actuellement utilisables.

► Diarrhée à *Yersinia*

Les sources de contamination comprennent l'eau, le lait et les viandes de porc.

Sont utilisables dans le traitement : les cyclines, le cotrimoxazole et les fluoroquinolones. Dans les formes sévères, l'association avec un aminoside est recommandée.

► Diarrhée à *Listeria*

Les infections à *Listeria monocytogenes* n'étaient pas habituellement considérées comme des toxi-infections alimentaires. Initialement, ces infections se limitaient à des listérioses materno-fœtales et des listérioses de l'adulte, essentiellement sous formes de méningites. Elles peuvent donner plus rarement une symptomatologie digestive. L'ampicilline et la pénicilline G sont les traitements de choix dans le traitement des infections à *Listeria monocytogenes*.

Toxi-infections alimentaires dans les pays en développement

► Diarrhée à *Vibrio cholerae* : choléra

Le choléra existe à l'état d'endémie dans le delta du Gange. Il est fréquent dans les pays en développement mais des pandémies peuvent atteindre les pays industrialisés. La dernière pandémie date des années 1970 et a atteint l'Europe occidentale. Le choléra n'affecte que l'homme et la transmission se fait par l'eau, les aliments et par les porteurs sains (il existe 4 à 10 porteurs sains pour une personne malade).

La maladie est caractérisée par l'absence de fièvre, un début brutal avec une diarrhée profuse, aqueuse et indolore. La diarrhée est souvent accompagnée de vomissements. L'évolution est rapide vers la déshydratation, grave en l'absence de traitement.

• Traitement

Le traitement repose essentiellement sur une réhydratation hydro-électrolytique et un traitement antibiotique permettant l'élimination des germes et le raccourcissement du portage (dans un but épidémiologique). La stratégie thérapeutique dépend des moyens thérapeutiques disponibles et l'utilisation des antibiotiques n'est pas toujours possible dans les pays en développement.

Réhydratation. — Nécessairement en IV dans un premier temps, elle repose, si possible, sur l'administration de Ringer lactate ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, additionné de bicarbonate de sodium isotonique (Geffray, 1996). Le relais est pris par voie orale dès que possible.

Traitement antibiotique. — Plusieurs antibiotiques se sont montrés efficaces dans le traitement du choléra : les tétracyclines (doxycycline), la sulfadoxine, le cotrimoxazole, le chloramphénicol, la furazolidone, l'érythromycine et les fluoroquinolones. Mais depuis quelques années, plusieurs résistances sont apparues et rendent l'antibiogramme indispensable.

• Prévention

Le vaccin anticholérique actuel ne présente que peu d'intérêt car il confère une protection peu fiable, incomplète et de courte durée. Aucun pays n'exige de certificat de vaccination anticholérique comme condition d'entrée. L'OMS ne recommande pas le vaccin dans les zones d'endémie, dans les cas d'épidémie massive. Elle considère que le vaccin peut être éventuellement utile pour des populations déplacées arrivant en zone d'endémie (Geffray, 1996).

► Diarrhée à *Salmonella typhi*

Elles sont dues à *Salmonella typhi* (ou bacille d'Eberth, groupe D) ou plus rarement à *Salmonella paratyphi* A, B ou C. Ces trois dernières sont responsables de formes moins graves que celles contractées avec *S. typhi*. La transmission est surtout indirecte par consommation

d'aliments pollués (crudités, coquillages, eau) et plus rarement fécale directe (mains sales) (Marchou, 1996).

Il s'agit le plus souvent d'une septicémie à point de départ lymphatique, franchissement de la barrière intestinale, multiplication au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques et passage dans le sang.

• **Traitement**

Il fait appel à des antibiotiques diffusant dans le système lymphatique, présentant une bonne pénétration intracellulaire et une élimination biliaire sous forme active.

La stratégie thérapeutique consiste à utiliser :

- les **fluoroquinolones**; elles permettent des durées de traitement maximales de 10 jours. Elles se sont toutes révélées efficaces par voie orale. La ciprofloxacine peut également être utilisée par voie IV;
- les **céphalosporines de troisième génération**; elles peuvent également être utilisées, en particulier en cas de contre-indications aux fluoroquinolones. La ceftriaxone peut être prescrite pour une durée de 5 jours. D'autres comme le céfotaxime, le céfixime ont également été utilisés mais sur des durées de traitement plus longues;
- les **phénicolés** (chloramphénicol non disponible en France mais encore utilisé dans les territoires d'outre-mer, en Afrique et dans d'autres pays, thiamphénicol); ils sont éliminés dans la bile, et le thiamphénicol présente l'intérêt, par rapport au chloramphénicol, d'y être éliminé sous forme active. Ils restent les antibiotiques de référence et sont très utilisés dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, ils sont employés en dernière intention quand les autres sont contre-indiqués en raison d'une importante toxicité médullaire;
- le **cotrimoxazole**; il est contre-indiqué dans le premier trimestre et le dernier mois de la grossesse;
- les **aminopénicillines**; elles sont moins efficaces mais sont utilisables chez la femme enceinte.

En fin de traitement, la disparition du portage doit être vérifiée par deux coprocultures réalisées à 48 heures d'intervalle. Le plus souvent, le portage disparaît dans les six mois. En cas de portage chronique (supérieur à 6 mois), une cure de fluoroquinolone de 2 à 4 semaines peut être proposée (Marchou, 1996).

• **Prévention**

Dans les pays d'endémie, la prévention se limite à des règles d'hygiène.

Dans les pays industrialisés, la prévention était réalisée au préalable par le vaccin TAB qui est maintenant remplacé par le vaccin *Typhim Vi* qui assure une protection contre *S. Typhi* après une seule injection suivie de rappels tous les 3 ans. La vaccination est fortement recommandée pour les voyageurs et les personnels de santé. En France, elle est obligatoire chez les personnels travaillant dans les laboratoires manipulant les liquides biologiques et chez les militaires.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA DIARRHÉE DU VOYAGEUR

Traitement curatif

► **Traitement du déséquilibre hydro-électrolytique**

La compensation hydro-électrolytique est d'autant plus importante que les selles sont nombreuses et abondantes, que la diarrhée est chronique et que le patient est à risque (Bouchaud, 1995). Dans la majorité des cas, la réhydratation peut se faire par voie orale par un apport important de boissons et de sels (biscuits salés). Elle peut aussi faire appel à l'utilisation des solutions de réhydratation disponibles sur le marché (tableau 14.1). Quand elle est possible, une alimentation riche en glucides est recommandée car elle favorise l'absorption hydrosodée. En revanche, l'absorption de lait est déconseillée pendant quelques jours. Dans les cas très sévères avec vomissements incoercibles, la réhydratation se fera par voie parentérale.

► **Traitement symptomatique**

Les ralentisseurs du transit sont les plus utilisés, en particulier le lopéramide. Le diphénoxylate est moins prescrit en raison de ses effets indésirables atropiniques.

Le principal risque à l'utilisation de ces médicaments ralentisseurs du transit est l'aggravation d'une diarrhée de type entéro-invasif avec risque de mégacôlon. Ces produits ne doivent donc pas être utilisés en cas de fièvre et de diarrhées sanglantes, de même qu'en cas d'inefficacité après deux jours de traitement (Bouchaud, 1995).

L'acétorphan, antisécrétoire pur, présente une efficacité de 50 % sur la durée d'évolution de la diarrhée.

Le sous-salicylate de bismuth, non disponible sur le marché français, peut également être efficace mais présente l'inconvénient d'une administration 4 fois par jour.

► **Traitement anti-infectieux**

Les antibactériens et antiseptiques intestinaux sont d'efficacité limitée et ne sont pas recommandés.

Les antibiotiques ne sont recommandés qu'en cas de diarrhée de type entéro-invasif (syndrome dysentérique avec fièvre et diarrhée sanglante) ou quand un traitement symptomatique se révèle inefficace après 48 heures. Ils peuvent également être prescrits sur un terrain fragilisé.

Dans ce cas, les fluoroquinolones représentent encore le traitement de choix. Toutefois, des résistances commencent à apparaître dans certains pays d'Asie du Sud-Est, notamment pour le *Campylobacter*. Dans le cas où les fluoroquinolones sont contre-indiquées, le cotrimoxazole, seul ou en association avec l'érythromycine, peut représenter une bonne alternative. L'amoxicilline est utilisable avec une moindre efficacité.

En cas d'inefficacité de ces traitements antibiotiques et un passage à la chronicité, une cause parasitaire doit être recherchée et en cas de mise en évidence, un traitement spécifique antiparasitaire doit être mis en place (ces traitements antiparasitaires ne font pas l'objet de ce chapitre).

Prévention

Les mesures prophylactiques pour éviter les diarrhées du voyageur sont de deux ordres : l'éducation du voyageur (voir *Conseils aux patients*) et la chimioprophylaxie.

La chimioprophylaxie s'est révélée efficace dans de nombreuses études, mais elle ne doit pas être généralisée à tous les voyageurs. Quatre indications sont raisonnables (Steffen, 2001), en ce qui concerne :

- les voyageurs présentant un déficit immunitaire augmentant le risque diarrhéique : les sidéens, ceux suivant des traitements immunosuppresseurs, etc. ;
- les voyageurs présentant une pathologie associée avec risque en cas de diarrhées :
 - de décompensation (insuffisances cardiaque, rénale, respiratoire, etc.),
 - de déséquilibre de traitement en cas de déshydratation (diurétiques, digitaliques, etc.) ;
- voyageurs présentant une barrière acide gastrique déficiente (gastrectomie, traitements par les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons) ;
- les voyageurs ne pouvant prendre le risque d'une indisposition : les hommes d'affaires, les sportifs de haut niveau, etc.

Dans le cadre de la prophylaxie des diarrhées du voyageur, les antibiotiques de choix sont les fluoroquinolones, notamment la ciprofloxacine. Secondairement, le cotrimoxazole et l'érythromycine sont également utilisables mais avec une efficacité et une tolérance moindre. Les tétracyclines présentent aussi une certaine efficacité mais on leur préfère les traitements précédents en raison du risque de photosensibilisation de ces médicaments.

Dans ce même cadre, l'efficacité des antidiarrhéiques d'origine microbienne (*Lactobacillus*, etc.) n'a jamais été démontrée de manière irréfutable.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE SURVENANT À LA SUITE D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

La stratégie thérapeutique dépend en premier lieu de la sévérité de la diarrhée et de la présence ou non de fièvre associée.

Diarrhée modérée fécale et sans fièvre

L'attitude dépend du caractère indispensable ou non de l'antibiothérapie :

- si l'antibiothérapie responsable n'est pas indispensable, celle-ci doit être interrompue. Dans la majorité des cas, la diarrhée régressera alors ;
- si l'antibiothérapie est indispensable, deux cas doivent être envisagés :
 - l'antibiothérapie est proche de son terme et peut être terminée en association avec un traitement symptomatique. L'acétophan, antisécrétoire pur, est recommandé. La prescription d'antidiarrhéique d'origine micro-

bienne (à base de *Saccharomyces boulardii*) est également possible. En revanche, les ralentisseurs du transit intestinal (lopéramide, diphénoxylate) sont déconseillés car ils risquent d'entraîner une pullulation microbienne,

- l'antibiothérapie est loin de son terme. Il est alors recommandé de changer l'antibiotique si possible en faveur d'un antibiotique entraînant le plus rarement possible de diarrhées et colites. *Clostridium difficile* doit alors être recherché.

Diarrhée à *Clostridium difficile*

La diarrhée à *C. difficile*, avec ou sans colite, est traitée par le métronidazole. En cas de colite à *C. difficile*, la vancomycine peut être une alternative au métronidazole *per os*. Si la voie orale est impossible, le métronidazole peut être administré par voie IV.

Le taux de rechute se situe entre 20 et 40 %. En cas de rechute, la prise d'antidiarrhéique à base de *S. boulardii* réduit l'incidence des rechutes ultérieures.

Le taux et la sévérité des infections associées à *Clostridium difficile* sont en augmentation. Cette augmentation pourrait être liée à l'émergence d'une nouvelle souche de *C. difficile* présentant une virulence ou/et une résistance accrue aux antibiotiques habituellement utilisés (Mc Donald, 2005).

Prévention

La meilleure prévention consiste à ne pas prescrire d'antibiothérapie quand celle-ci n'est pas indispensable.

Quand cette antibiothérapie est indispensable, une prévention peut consister à moduler la flore intestinale par introduction de germes non pathogènes. Les yaourts à ferments vivants peuvent assurer cette prévention. L'administration d'antidiarrhéiques d'origine microbienne (notamment à base de *S. boulardii*, *Ultralevure*) réduit significativement le taux de diarrhées, suite aux antibiotiques chez les patients ambulatoires et hospitalisés.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE DU SIDA AVÉRÉ

La diarrhée chez le sidéen est souvent liée aux infections associées à l'état d'immunosuppression. Chez ces patients, le traitement de l'infection associée et même les thérapeutiques antirétrovirales sont susceptibles de limiter ou de guérir une diarrhée en absence de traitements spécifiques antidiarrhéiques. Dans tous les cas, si ces diarrhées sont sévères, elles peuvent nécessiter une réhydratation.

Quand l'agent pathogène est identifié, il est préférable de traiter la diarrhée par des agents anti-infectieux spécifiques de cet agent plutôt que de manière symptomatique.

En cas de persistance, il peut s'avérer nécessaire de faire appel aux antidiarrhéiques afin d'améliorer la qualité de vie du patient et combattre la malnutrition. Dans ce cas, peuvent être utilisés :

- les fibres, la cholestyramine ;

PATHOLOGIE GASTRO-INTESTINALE

- les ralentisseurs du transit intestinal en utilisant le lopéramide en première intention. En cas d'inefficacité, il peut être remplacé par le diphénoxylate/atropine, voire les opiacés ;
- l'acétorphan ;
- l'octréotide en cas d'inefficacité des antidiarrhéiques cités préalablement. Concernant l'utilisation de l'octréotide, les études sont contradictoires, certaines montrant une efficacité, d'autres ne trouvant pas de différence par rapport à un placebo.

Tableau 14.3. Diarrhées du sida : agents pathogènes, types de diarrhée et traitements
(selon Lew, 1997, Rapport 2006. — *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr P. Yeni*).

Agents responsables	Caractéristiques de la diarrhée	Traitements
Bactéries		
<i>Salmonella</i>	Diarrhée sévère fébrile avec crampes, nausées, ténésme et plus rarement mégacolon toxique et colites pseudo-membraneuses	traitements à base de : ciprofloxacine (500-750 mg 2/j per os 7-14 j) cotrimoxazole (160 mg TMP/800 mg SMX 2/j per os 7-14 j) ampicilline (500 mg 4/j per os)
<i>Campylobacter</i>	Diarrhée sévère fébrile avec crampes, nausées, ténésme et plus rarement mégacolon toxique et colites pseudo-membraneuses	traitements à base de : ciprofloxacine (500-750 mg 2/j per os 7-14 j) érythromycine (500 mg 4/j per os 7-14 j) tétracycline (500 mg 4/j per os)
<i>Shigella</i>	Diarrhée sévère fébrile avec crampes, nausées, ténésme et plus rarement mégacolon toxique et colites pseudo-membraneuses	traitements à base de : ciprofloxacine (500-750 mg 2/j per os 7-14 j) cotrimoxazole (160 mg TMP/800 mg SMX 2/j per os 7-14 j) ampicilline (500 mg 4/j per os)
<i>Clostridium difficile</i>	Diarrhée avec douleur et fièvre pouvant se compliquer par un mégacolon toxique	traitements à base de : vancomycine (125-500 mg 4/j per os 10-14 j) métronidazole (250 mg 4/j per os 10-14 j) (± cholestyramine)
<i>Mycobacterium avium complex (MAC)</i>	Diarrhée avec douleurs abdominales, anorexie, fièvre, perte de poids, anémie, sueurs nocturnes. Complications par obstruction, fistule, saignements et perforations	tri ou tétrathérapie à base de : clofazimine (50-200 mg/j per os) éthambutol (15-25 mg/kg/j per os) ciprofloxacine (500-750 mg 2/j per os) rifabutine (450-600 mg/j per os) clarithromycine (500 mg 2/j per os) azithromycine (500 mg/j per os)
Parasites		
<i>Giardia lamblia</i>	Diarrhée putride riche en graisse s'accompagnant de nausées, vomissements et douleurs abdominales	métronidazole (750 mg 3 fois par jour pendant 10 à 20 j) albendazole (800 mg par jour en 2 prises pendant 4 semaines)
<i>Cryptosporidium</i>	Diarrhée profuse aqueuse avec crampes abdominales, anorexie, nausées et vomissements.	traitements à base de : spiramycine (6 à 9 MUI/j per os) azithromycine (1 g/j per os) paromomycine (25-35 mg/kg/j per os en 3 doses)
<i>Microsporidia (Enterocytozoon bienewisi ou Septata intestinalis)</i>	Diarrhée chronique non sanglante et non muqueuse, malabsorption avec gêne abdominale, nausées et vomissements	<i>Enterocytozoon bienewisi</i> : albendazole (800 mg/j en 2 prises pendant 2-4 semaines) <i>Septata intestinalis</i> : aucun traitement spécifique efficace connu à ce jour
<i>Isospora belli</i>	Diarrhée prolongée, sévère, profuse, aqueuse mais non sanglante avec crampes abdominales	traitements à base de : cotrimoxazole (160 mg TMP/800 mg SMX 4/j per os 10 j) pyriméthamine (50-75 mg/j per os) + sulfadiazine (1 g 4/j per os)
<i>Cyclospora</i>	Diarrhée prolongée avec perte de poids, de sévérité en fonction du degré d'immunodépression	cotrimoxazole (160/80 mg 4 fois par jour pendant 10 j) (prophylaxie recommandée avec le cotrimoxazole)
<i>Entamoeba histolytica</i>	Diarrhée de sévérité croissante avec douleurs abdominales pouvant évoluer en colite	métronidazole (750 mg 3 fois par jour pendant 10 à 20 j) paromomycine (500 mg per os 3 fois par jour pendant 7 jours)

Tableau 14.3. Diarrhées du sida : agents pathogènes, types de diarrhée et traitements (selon Lew, 1997, Rapport 2006. — *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr P. Yeni*). (Suite)

Agents responsables	Caractéristiques de la diarrhée	Traitements
Virus		
Rotavirus	Diarrhée profuse non sanguinolante	traitement symptomatique
Virus Norwalk	Diarrhée profuse non sanguinolante	traitement symptomatique
Cytomegalovirus	Absence de diarrhée ou diarrhée intermittente ou persistante (parfois sanglante) avec crampes abdominales, ténésmes, fièvres et pertes de poids	ganciclovir (5 mg/kg/j en IV 2 fois par jour pendant 2 à 3 semaines) foscarnet (60 à 90 mg/kg 3 fois par jour en IV pendant 2 à 3 semaines)
Herpes virus	Diarrhée légère (avec alternance de constipation) et douleurs anorectales et ténésme	aciclovir (5 mg/kg/8 h en IV pendant 7 jours ou 400 mg/8 h pendant 2 à 3 semaines) foscarnet en cas de résistance à l'aciclovir, seul ou associé à l'aciclovir (60 à 90 mg/kg 3 fois par jour en IV pendant 2 à 3 semaines)
Champignons		
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Diarrhée (ou constipation) avec ténésme, saignements, perte de poids, fièvre et douleurs abdominales	amphotéricine B (posologie selon sévérité) itraconazole (200-400 mg/j <i>per os</i> 7 j)

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE INDUITE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

Des règles hygiéno-diététiques doivent être instaurées. En raison du caractère agressif de certaines chimiothérapies sur la muqueuse intestinale, certains patients peuvent développer une intolérance au lactose. Il est donc recommandé d'éviter la consommation de lait. Une réhydratation orale doit être mise en place pour prévenir la déshydratation. Le traitement initial consiste à administrer du lopéramide à dose standard. En cas de persistance de la diarrhée, un traitement par le lopéramide à posologie plus importante est entrepris. Il consiste en 2 mg toutes les 2 heures avec suivi du patient en continu.

En cas de diarrhée sévère d'emblée ou résistante au traitement par le lopéramide à hautes doses, le patient doit être hospitalisé. Si nécessaire, une réhydratation est mise en place ainsi qu'une thérapeutique à base d'octréotide à raison de 100 à 150 µg, trois fois par jour par voie sous-cutanée jusqu'à disparition de la diarrhée (Wadler, 1998).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les anti-diarrhéiques utilisables chez la femme enceinte figurent dans le tableau 14.8.

Les facteurs susceptibles d'entraîner une diarrhée pendant la grossesse sont mal connus. Toutefois, l'augmentation du taux de prostaglandines pourrait induire des contractions des muscles lisses et accroître la sécrétion d'eau et d'électrolytes au niveau de la muqueuse intestinale (Bonapace, 1998).

La stratégie thérapeutique chez la femme enceinte dépend de la gravité de la diarrhée :

- **en cas de diarrhée peu sévère**, la thérapeutique peut se limiter à des mesures diététiques (augmentation de consommation de fibres) et à une supplémentation liquidienne. Si nécessaire, une thérapeutique médicamenteuse à base de protecteurs de la muqueuse intestinale (pectine, smectite, etc.) est parfois utilisée sans risque, bien que d'efficacité non démontrée. Si la diarrhée est de type infectieux, des antibiotiques comme l'ampicilline et l'érythromycine ne présentent pas de contre-indications absolues. En raison d'hépatites rapportées pendant la grossesse, l'estolate d'érythromycine est contre-indiqué chez la femme enceinte au profit des autres sels (McCormack, 1997). Des diarrhées infectieuses dues à *Campylobacter* peuvent ainsi être traitées par l'érythromycine et les diarrhées dues à *Salmonella* ou *Shigella* peuvent être traitées par l'ampicilline ;
- **en cas de diarrhée à risque modéré**, le lopéramide peut être envisagé. Les études expérimentales n'ont pas révélé d'effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal. Les études et de nombreuses utilisations du lopéramide pendant la grossesse n'ont jamais entraîné de malformations congénitales, même en cas d'utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse. Toutefois, l'utilisation de ce médicament pendant le premier trimestre ne doit être envisagée que dans le cas d'un rapport bénéfice/risque positif (Bonapace, 1998) ;
- **en cas de diarrhée sévère avec risque de déshydratation**, les anti-diarrhéiques autres que le lopéramide présentent bien souvent des contre-indications en cas de grossesse. Le diphénoxylate associé à l'atropine est tératogène chez l'animal et a entraîné des malformations chez l'enfant après utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse. Le sous-salicylate de bismuth, utilisé en Amérique du Nord, ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte en raison du risque d'absorption de salicylate. Les salicylés

sont tératogènes chez l'animal et prolongent la gestation et le travail. Certaines diarrhées infectieuses, notamment celles à *Giardia* et *Entamoeba histolytica* peuvent nécessiter l'utilisation de métronidazole. De très nombreuses observations de traitement au métronidazole pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas révélé de malformations particulières. Le métronidazole peut donc être utilisé avec précautions pendant la grossesse. En revanche, les fluoroquinolones, montrant une action néfaste sur les cartilages en phase de croissance chez l'animal, sont contre-indiquées chez la femme enceinte.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

L'âge ne représente pas à lui seul un facteur de risque de diarrhée. En revanche, les personnes âgées sont très souvent polymédiquées et la diarrhée figure très fréquemment dans les effets indésirables des thérapeutiques mises en place. Ce ne sont plus les conséquences de la diarrhée chez la personne âgée qui nécessitent un suivi particulier. En effet, l'athérosclérose prédispose les sujets âgés aux risques de déshydratation au cours d'une diarrhée (Bennett, 1993). De plus, le sujet âgé est particulièrement exposé aux risques de diarrhée à la suite de l'utilisation d'antibiotiques et, en particulier, aux colites à *Clostridium difficile* entraînant une surmortalité dans les institutions (Jeandel, 1996).

La réhydratation est donc essentielle chez la personne âgée en cas de diarrhée et les solutions orales de réhydratation (tableau 14.1) constituent, dans la majorité des cas, les premières mesures du traitement. Les solutions ne renfermant pas de concentrations importantes en sodium doivent être préférées pour éviter la surcharge sodée et les risques d'insuffisance cardiaque. En dehors de l'importance de cette réhydratation, la stratégie thérapeutique diffère peu de celle pratiquée chez l'adulte jeune.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ L'ENFANT ET LE NOUVEAU-NÉ

Diarrhée néonatale

La diarrhée survenant en phase néonatale peut être particulièrement grave car elle évolue rapidement vers une déshydratation et une dénutrition. Elle peut être d'origine infectieuse ou allergique et nécessiter une prise en charge hospitalière en réanimation pédiatrique. Dans des cas extrêmes, la diarrhée peut être incurable et nécessiter une alimentation parentérale prolongée et parfois même une greffe intestinale (Goulet, 1996a).

Diarrhée par malabsorption

La forme la plus classique de la diarrhée par malabsorption est l'intolérance au gluten. Elle apparaît rapidement après l'introduction du gluten dans l'alimentation de l'enfant. Le traitement repose alors uniquement sur l'exclusion totale du gluten de l'alimentation (céréales graminées de type blé, orge, avoine, seigle et dérivés).

L'allergie aux protéines de lait de vache entraîne également une diarrhée par malabsorption et peut toucher jusqu'à 1 % des nourrissons. Le traitement consiste à exclure tout produit laitier ou renfermant des protéines du lait de vache dans sa composition. Un hydrolysat de lait est utilisé en remplacement. En raison du caractère transitoire de cette intolérance, une réintroduction des produits laitiers est envisageable vers l'âge de 10 à 12 mois et doit se faire en milieu hospitalier (Hugot, 1998).

Diarrhée infectieuse

Le plus souvent virale, elle est due aux rotavirus. La gravité d'une diarrhée infectieuse est liée, particulièrement chez l'enfant, au risque de déshydratation pouvant s'installer très rapidement. Les solutions de réhydratation permettent de prévenir ce risque en compensant les pertes. Toutefois, ces solutions ne doivent pas être utilisées seules plus de 24 heures.

Un nouveau traitement dans la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus est maintenant disponible. Il s'agit du *Rotateq*, vaccin vivant permettant une immunisation active par voie orale. Trois doses doivent être administrées ; la première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines. L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines.

Le lopéramide, ralentisseur du transit intestinal, est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans. Au-delà, il ne doit pas être utilisé en cas de diarrhées sanglantes, fébriles et invasives. Les antidiarrhéiques adsorbants protecteurs de la muqueuse intestinale sont utilisés bien que leur intérêt n'ait jamais été prouvé.

Les diarrhées infectieuses non parasitaires chez l'enfant relèvent rarement d'une antibiothérapie car elles guérissent le plus souvent en moins d'une semaine. Une antibiothérapie peut parfois s'avérer nécessaire en cas de signes précoces de gravité, sur un terrain fragile ou au vu des résultats d'une coproculture. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus concernant les réelles indications d'une antibiothérapie ou le type d'antibiotique à utiliser. Le traitement antibiotique mis en place est essentiellement probabiliste avec, avant tout, comme cible les salmonelles et les shigelles et, secondairement, *Campylobacter*.

Le traitement ambulatoire peut faire appel au cotrimoxazole en raison des nombreuses résistances aux bêta-lactamines. Par voie parentérale, la préférence est donnée aux céphalosporines de troisième génération, type ceftriaxone ou céfotaxime. Les fluoroquinolones, malgré leur efficacité dans cette indication, sont contre-indiquées chez l'enfant en raison des risques de troubles articulaires et de croissance.

Les diarrhées infectieuses parasitaires relèvent d'un traitement par le métronidazole à la dose de 20 mg/kg pendant 10 jours.

Diarrhée chronique non spécifique de l'enfant (côlon irritable)

Elle est fréquente chez le jeune enfant, survenant parfois dans les suites d'une diarrhée aiguë et/ou d'un traitement

antibiotique. De nombreux mécanismes sont impliqués faisant intervenir le terrain familial, des troubles de la motricité digestive, des anomalies de la flore bactérienne et, peut-être, des phénomènes allergiques. Elle se caractérise par des selles nombreuses (4 à 6 par jour) parfois impérieuses, souvent postprandiales et/ou accompagnées de douleurs abdominales. Les selles sont marron ou vertes, molles voire liquides et contenant parfois des aliments non digérés (grains de riz, carottes souvent utilisés dans le but de réduire la diarrhée). La diarrhée chronique non spécifique n'a, en général, aucun retentissement sur la croissance, ce qui témoigne bien de l'absence de malabsorption intestinale et d'une pathologie essentiellement colique.

Son traitement, complexe, est assez souvent peu efficace. Il fait appel à la diététique (régime contrôlé en fibres et graisses), aux antispasmodiques (*Spasfon*, etc.), aux pansements intestinaux (*Smecta*, *Actapulgit*) ou aux probiotiques (*S. boulardii*, *Lactobacillus*). La trimébutine et le lopéramide ont également été proposés.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

POSOLOGIES ET PLAN DE PRISE

Solutions de réhydratation orale

En traitement ambulatoire, la solution OMS peut être administrée à la dose de 30 à 50 mL/kg (en cas de déshydratation faible) et à la dose de 100 mL/kg (en cas de déshydratation moyenne) pendant les 4 premières heures. L'ajustement de la posologie doit se faire toutes les 4 heures en fonction de la réhydratation (Kroser, 1996). Si des vomissements sont associés et que l'état d'hydratation ne s'améliore pas, l'hospitalisation est indispensable pour envisager une réhydratation par voie parentérale. Dans ce cas, pour compenser une perte estimée à 2 L, il faut administrer 500 mL de bicarbonate de sodium à 14 g/L et 1 500 mL de solution de glucose à 5 % contenant 8 g de chlorure de sodium et 2 g de chlorure de potassium.

Ralentisseurs du transit

► Lopéramide

La dose maximale de 16 mg par jour chez l'adulte et 12 mg par jour chez l'enfant de moins de 8 ans ne doit pas être dépassée. Chez l'enfant de plus de 2 ans et de moins de 8 ans, la dose recommandée est de 0,1 mg/kg par jour.

► Diphénoxylate

Il est utilisé chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans à la dose de 2 comprimés (diphénoxylate : 2,5 mg et sulfate d'atropine 0,025 mg par comprimé) à la première selle diarrhéique. Un comprimé supplémentaire est administré après chaque selle non moulée sans dépasser la posologie de 8 comprimés par jour.

► Dérivés de l'opium

• Élixir parégorique (teinture d'opium camphrée ou teinture d'opium benzoïque)

1 g correspond à LIII gouttes d'élixir parégorique qui correspondent à 0,5 mg de morphine.

Les doses usuelles sont (Dorvault, 1995) pour l'adulte de 5 g par prise et 5 à 20 g par jour (doses maximales : 40 g par prise et 100 g par jour).

• Parégorique Lafran

Adulte : 1 comprimé, 1 à 4 fois par jour.

Enfant de plus de 6 ans : 1 comprimé 1 à 2 fois par jour.

Antisécrétoires intestinaux : acétorphan

Une gélule de 100 mg d'acétorphan est prescrite chez l'adulte après la première selle diarrhéique, puis régulièrement à chacun des trois principaux repas. Chez l'enfant la posologie est de 1,5 mg/kg et par prise 3 fois par jour. La durée maximale du traitement ne doit pas excéder 7 jours.

Antibactériens intestinaux (tableau 14.4.)

Tableau 14.4. Schémas posologiques des antibactériens intestinaux.

	Adulte	Enfant	Durées maximales de traitement
néomycine (<i>per os</i>)	1 à 2 g par jour en 4 prises	Âgé de plus de 30 jours : 25 mg/kg par jour en 4 prises	4 jours
colistine	100 000 à 150 000 UI/kg par jour en 3 à 4 prises	250 000 UI/kg par jour en 3 à 4 prises	7 jours
nifuroxazide	800 mg par jour en 2 à 4 prises	Âgé de plus de 6 ans : 600 à 800 mg par jour en 2 à 4 prises Âgé de 2 à 6 ans : une mesure de 220 mg 3 fois par jour	7 jours
<i>Intétrix</i> (tiliquinol, tibroquinol)	2 gélules matin et soir de préférence au début des repas		10 jours
sulfaguanidine	8 à 12 comprimés de 450 mg en 2 ou 3 prises par jour	1 comprimé de 450 mg par 5 kg de poids corporel en 2 à 3 prises (sans dépasser 6 comprimés)	10 jours

Médicaments protecteurs de la muqueuse intestinale (adsorbants)

Tableau 14.5. Schémas posologiques des protecteurs de la muqueuse intestinale.

	Adulte	Enfant
attapulgate de mormoiron activée	6 à 9 g/j de préférence avant les repas	Enfant : 3 à 6 g/j Nourrisson : 1,5 à 3 g/j
diosmectite	9 g/j	Enfant : 3 à 6 g/j Nourrisson : 1,5 à 3 g/j (le contenu du sachet peut être mélangé au biberon ou dans les aliments semi-liquides)
gélopectose (pectine, cellulose, silice colloïdale)	15-20 g/100 mL de liquide	Enfant : 10-20 g/100 mL Nourrisson : 4-8 g/100 mL
sarcolène (lactoprotéines méthyléniques)	2-6 g/j	Enfant : 1,5-2 g/100 mL Nourrisson : 0,5-1 g/100 mL

Antidiarrhéiques d'origine microbienne

Les antidiarrhéiques à base de *Saccharomyces boulardii* peuvent contribuer à prévenir la survenue de diarrhées suite à une antibiothérapie. Cette levure peut être utilisée à la dose de 100 à 500 mg, deux fois par jour chez les patients ambulatoires.

Traitement antibiotique

► Antibioprophylaxie de la diarrhée du voyageur

Dans les cas rares où se justifie une prophylaxie de la diarrhée du voyageur, les posologies d'antibiotiques recommandées figurent dans le tableau 14.6. La prise est quotidienne pendant la durée du séjour à risque et doit se poursuivre 24 à 48 heures après le départ.

► Traitement curatif antibiotique

Dans le cas d'une diarrhée infectieuse, le traitement antibiotique est prescrit pour une durée de 3 jours, voire de 5 jours en cas de syndrome dysentérique réparti en deux prises (matin et soir) (tableau 14.7).

Des schémas posologiques à doses uniques (ciprofloxacine : 500, 750 ou 1 000 mg, norfloxacine : 800 mg) ont été proposés avec des efficacités inférieures à celles des schémas classiques (Bouchaud, 1995).

► Traitement antibiotique des diarrhées à *Clostridium difficile*

En cas de diarrhée à *C. difficile* sans colite ou avec colite érythémateuse simple, l'antibiotique responsable doit être arrêté et le métronidazole doit être prescrit *per os* à la dose de 250 mg 4 fois par jour pendant 10 jours.

En cas de colite à *C. difficile*, un traitement *per os* à base de métronidazole (4 fois 250 mg/jour) ou de vancomycine (4 fois 125 mg/jour) doit être mis en place. Si la voie orale est impossible, le métronidazole est administré par voie IV.

Tableau 14.6. Schémas prophylactiques de la diarrhée du voyageur.

Antibiotiques	Posologies
Fluoroquinolones	
ciprofloxacine	500 mg/j
norfloxacine	400 mg/j
ofloxacine	200-300 mg/j
péfloxacine	400 mg/j
Autres	
cotrimoxazole	160/800 mg/j
doxycycline	100 mg/j

Tableau 14.7. Traitement curatif antibiotique de la diarrhée du voyageur.

Antibiotiques	Posologies
Fluoroquinolones	
ciprofloxacine	500 mg × 2/j
norfloxacine	400 mg × 2/j
ofloxacine	200 à 300 mg × 2/j
péfloxacine	400 mg × 2/j
Tétracyclines	
tétracycline	1 à 2 g/j en 2 à 3 prises
doxycycline	200 mg/j en une prise
Autres	
cotrimoxazole	160/800 mg × 2/j

Octréotide

L'octréotide est administré à raison de 100 à 150 µg trois fois par jour par voie sous-cutanée. Des doses plus importantes sont parfois nécessaires. Des augmentations de doses par paliers de 50 µg et des doses jusqu'à 2 000 µg trois fois par jour par voie sous-cutanée ont été administrées avec succès et une bonne tolérance. Toutefois, ces hautes doses n'ont jamais fait l'objet d'une validation (Wadler, 1998).

La durée de traitement est variable. Bon nombre de diar-

rhées induites par la chimiothérapie disparaissent suite à un traitement de 5 jours mais certains patients peuvent nécessiter des traitements plus longs.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications (tableau 14.8.)

Tableau 14.8. Contre-indications des antidiarrhéiques.

DCI	Spécialités	Âges de contre-indication	Chez la femme enceinte	Chez la femme qui allaite
Ralentisseurs du transit				
dérivés de l'opium	Elixir parégorique Parégorique Lafran	Enfants et nourrissons < 6 ans	CI relative	CI
diphénoxylate	Diarsed	< 8 ans	CI relative	CI
lopéramide	Imodium Sol buv	< 2 ans	Si nécessaire	possible
	Altocel Imodium gel. Lopéramide gel.	< 8 ans		
	Imossel Duo	< 12 ans		
	Arestal, Diaretyl, Dysentec, dyspagon, Ercestop, indiaral, imodiumlingual, Imossel, Imosselingual, Loperamide Iyoc, Nabutil, Peracel	< 15 ans		
Antisécrétoires				
racécadotril (acétorphan)	Tiorfan adulte Tiorfan enfants Tiorfan nourrissons	< 15 ans < 30 mois < 1 mois	CI : Absence d'étude	CI
Antiseptiques intestinaux				
nifuroxazide	Ercéfuryl 4 % Nifuroxazide 4 % Panfurex 4 %	< 2 ans	À éviter	Possible
	Ercéfuryl 200, Panfurex 200, Lumifurex	< 6 ans		
	Bacterix, Bifix, Diafuryl Ediston, Erceryl, Septidiaryl	< 15 ans		
colistine	Colimycine	< 6 ans	Déconseillé	Déconseillé
tiliquinol + tibroquinol	Intetrix	Enfants et nourrissons	Absence d'étude	Absence d'étude
sulfaguanidine	Enteropathyl	Enfants et nourrissons	CI relative	CI relative
Adsorbants				
attapulгите	Actapulгите	Enfant < 10 kg	Si nécessaire	NR
diosmectite	Smecta	Utilisable à tout âge	NR	NR
pectine + cellulose + silice	Gelopectose	Utilisé chez le nourrisson		

Tableau 14.8. Contre-indications des antidiarrhéiques. (Suite)

DCI	Spécialités	Âges de contre-indication	Chez la femme enceinte	Chez la femme qui allaite
Probiotiques				
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Ultra-levure susp buv</i> <i>Ultra-levure gel.</i>	< 2 ans < 6 ans	NR	NR
<i>Bacillus</i>	<i>Lyo-Bifidus</i>	< 3 ans	NR	NR
<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactéol</i> <i>Bacilor</i>	< 6 ans < 2 ans	NR	NR
Antibiotiques				
fluoroquinolones		Enfants en période de croissance	CI	CI
cotrimoxazole	<i>Bactrim susp buv</i> <i>Bactrim comp.</i>	Nouveau-né < 15 ans	CI	CI
érythromycine		Néant	Si nécessaire	Déconseillé
tétracyclines		< 8 ans	CI	CI
phénicolés	<i>Thiamphenicol</i>	< 6 mois	Déconseillé	CI
vancomycine		néant	Si nécessaire	CI relative
Autres				
octréotide	<i>Sandostatine</i>	NR	CI	CI

► Interactions médicamenteuses

À l'exception des antibiotiques utilisés dans le traitement de la diarrhée, il n'existe pas pour les antidiarrhéiques d'interactions médicamenteuses de niveau « contre-indiqué » (CI) ou « association déconseillée » (AD).

Il est recommandé d'administrer les antidiarrhéiques protecteurs de la muqueuse intestinale (attapulgate, diosmectite, etc.) à distance d'autres médicaments (2 heures) du fait du risque de réduction d'absorption.

Pour les antibiotiques, seuls figurent dans le tableau 14.9 les antibiotiques classiquement utilisés dans le traitement des diarrhées : fluoroquinolones, céphalosporines, aminopénicillines, tétracyclines, cotrimoxazole, phénicolés, nitroimidazolés (métronidazole, etc.).

Prévention des effets indésirables

Pour l'ensemble des antidiarrhéiques, le principal effet indésirable est la constipation dont l'apparition nécessite l'ajustement de la posologie ou un arrêt de traitement.

D'autres effets indésirables sont rapportés sous traitement antidiarrhéique mais ils sont en général difficiles à distinguer des symptômes de la pathologie diarrhéique : douleurs abdominales, ballonnements, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, sécheresse de la bouche.

Il existe des effets indésirables spécifiques.

► Solutions de réhydratation

Hypernatrémie. — Il existe deux catégories de solutions de réhydratation en fonction de la concentration en ions

sodium (supérieure ou inférieure à 60 mmol/L). Les solutions très concentrées peuvent entraîner une hypernatrémie si elles sont poursuivies trop longtemps et, de ce fait, être responsables d'œdème périorbital (Powell, 1993).

QUE FAIRE ? Réserver les solutions les plus concentrées (> 60 mmol/L) pour la réhydratation et les solutions les moins concentrées (< 60 mmol/L) pour prévenir la déshydratation ou maintenir la balance hydro-électrolytique, après réhydratation (Goulet, 1994).

► Intérix

Myélite subaiguë, neuropathies périphériques, atteinte du nerf optique. — Elles sont observées en cas de traitement prolongé et à fortes posologies.

QUE FAIRE ? Elles peuvent être évitées en ne dépassant pas 4 semaines de traitement et en ne prescrivant pas l'*Intérix* en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

► Gélolactose

Oclusion intestinale

QUE FAIRE ? Elle peut être évitée en n'administrant pas ce médicament en cas d'atonie intestinale du prématuré ou de dystonie intestinale (mucoviscidose).

► Colistine

Neurotoxicité et néphrotoxicité. — Les risques sont faibles du fait du très faible passage de cet antibiotique dans la circulation générale et de la durée courte du traitement.

Tableau 14.9. Interactions médicamenteuses dans le traitement antibiotique des diarrhées.

	Médicaments	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
Céphalosporines			
céfamandole, céfopérazone	alcool	AD	Effet antabuse Éviter la prise d'alcool ou de médicament renfermant l'alcool
tétracyclines : toutes	rétinoïdes (voie générale)	CI	Risque d'hypertension intracrânienne
Fluoroquinolones			
énoxacine	théophylline	CI	Risque de surdosage en théophylline par réduction de son métabolisme
	caféine	AD	Augmentation importante des concentrations de caféine pouvant entraîner excitation et hallucinations par diminution du métabolisme de la caféine
Nitro-imidazolés			
tous	alcool		Effet antabuse Éviter la prise d'alcool ou de médicament renfermant l'alcool
	disulfiram	AD	Bouffées délirantes, état confusionnel
Polymyxines			
tous	aminosides	AD	Addition des effets néphrotoxiques
Macrolides			
tous	alcaloïdes de l'ergot de seigle	CI	Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités
	médicaments torsadogènes	CI	Risque de torsade de pointe
Autres			
cotrimoxazole	méthotrexate	CI	Augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase
	phénytoïne	AD	Augmentation de la concentration plasmatique de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques.

QUE FAIRE ? Éviter la colistine en cas d'insuffisance rénale ou d'altération importante de la muqueuse intestinale.

► Octréotide

Élévation franche de la stéatorrhée

QUE FAIRE ? Coadministrer des extraits pancréatiques.

Modification de la glycorégulation. — Le traitement par octréotide peut réduire de 30 à 50 % les besoins en insuline.

QUE FAIRE ? En cas de diabète associé, la glycémie doit être suivie très étroitement et le traitement par l'insuline doit être ajusté chez les diabétiques insulino-dépendants.

Lithiase vésiculaire. — Ces lithiases sont observées en cas de traitement de longue durée. Du fait du traitement bref comme antidiarrhéique, les effets de type lithiase vésiculaire n'ont pas le temps d'apparaître.

► Sous-salicylate de bismuth

Ce médicament n'est pas commercialisé en France. Il est cependant disponible à l'étranger et peut entraîner des effets indésirables graves lors de son utilisation en voyage.

Encéphalopathies. — Ces effets ont entraîné le retrait des sels de bismuth du marché français.

Coloration de la langue et des selles en noir. — Cette coloration est due aux produits de métabolisation du bismuth et disparaît à l'arrêt du traitement.

QUE FAIRE ? Ces colorations ne justifient pas l'arrêt du traitement. Il faut rassurer le patient en lui précisant que cette coloration n'est que transitoire.

► **Antibiotiques**

Voir *Généralités sur les antibiotiques*, chapitre 44.

CONSEILS AU PATIENT

La trousse médicamenteuse du voyageur. — Pour tout voyageur se déplaçant vers un pays à risque, il faut recommander pour la prévention et le traitement des diarrhées, de toujours disposer :

- **de moyens de réhydratation :** le voyageur doit toujours s'assurer de disposer d'une quantité d'eau suffisante pour sa boisson régulière et pour une réhydratation en cas de nécessité. L'idéal est de disposer de solutions OMS, prêtes à l'emploi commercialisées ou de sachets de sels de réhydratation et d'une quantité d'eau suffisante pour les reconstituer. Dans le cas contraire, il faut disposer au minimum d'eau et de biscuits salés ;
- **de traitements médicamenteux :** il peut être recommandé d'avoir à disposition un traitement non antibiotique (de type lopéramide ou acétorphan) et d'un traitement antibiotique oral (de type fluoroquinolone en absence de contre-indication). Il doit être recommandé au voyageur de ne pas prendre de traitement non antibiotique (lopéramide, diphénoxylate) plus de 48 heures et en cas de diarrhées sanglantes avec fièvre. Dans tous les cas, la situation de l'hôpital le plus proche et le moyen de s'y rendre doivent toujours être connus. Une consultation médicale est toujours préférable à un traitement empirique.

Prévention hygiéno-diététique de la diarrhée du voyageur. — Les règles suivantes doivent être rappelées :

- ne boire des liquides froids qu'en bouteille capsulée ;
- boire une eau en bouteille capsulée ou traitée préalablement par des désinfectants reconnus (hydrochlonezone,

etc.) permettant une protection contre les agents entéro-pathogènes ;

- boire de préférence des liquides récemment portés à ébullition (thé, café, etc.) ;
- ne boire que du lait pasteurisé et conservé au frais ;
- ne pas utiliser de glaçons (faits avec une eau non traitée) dans les boissons, même si celles-ci sont alcoolisées ;
- se brosser les dents avec une eau traitée ;
- ne consommer que des nourritures cuites depuis peu et chaudes ;
- ne consommer de crudités que si elles ont été lavées avec une eau de bouteille encapsulée ou bouillie préalablement ;
- éviter les plats de marchands ambulants (Chagnon, 1996).

Prévention des listérioses chez les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les personnes âgées.

— Suite aux épidémies, des recommandations alimentaires ont été dictées (Goulet, 1993) :

- préférer la charcuterie (pâté, rillettes, jambon, etc.) préemballée que les produits à la coupe ;
- éviter le lait cru ;
- cuire systématiquement les aliments crus d'origine animale ;
- laver les légumes crus et les herbes aromatiques ;
- réchauffer systématiquement les restes alimentaires et les plats cuisinés ;
- conserver les aliments crus, séparés des aliments cuits ;
- se laver les mains et nettoyer les ustensiles après manipulation des aliments crus ;
- désinfecter régulièrement le réfrigérateur avec de l'eau javellisée.

► **Attention aux cuillères-mesures !**

Pour un certain nombre de spécialités antidiarrhéiques, sous forme de solutions ou suspensions buvables, une cuillère-mesure est fournie. Ces cuillères-mesures sont spécifiques de la spécialité et ne doivent en aucun cas être utilisées pour un autre médicament.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Diarrhées

Une diarrhée correspond à l'émission de selles liquides fréquentes (> 3/j) et abondantes (> 300 g/j). Elle est aiguë si elle persiste quelques heures à quelques jours et chronique si elle persiste de quelques jours à quelques mois. Elle peut être osmotique (par ingestion d'agents osmotiques entraînant un appel d'eau); motrice (par accélération du transit intestinal); par malabsorption (de nutriments ou de vitamines); sécrétoire (par l'action de médicaments, de virus ou de toxines) et lésionnelle ou inflammatoire.

Outre les solutions de réhydratation orale (hydrate de carbone + sels), indiquées pour combattre la déshydratation, les anti-diarrhéiques comprennent :

- des ralentisseurs du transit (dérivés de l'opium : diphénoxylate, lopéramide), contre-indiqués en cas de diarrhées infectieuses;
- l'acétorphan, antisécrétoire;
- des antibiotiques, efficaces sur les germes pathogènes du tractus digestif (fluoroquinolones, céphalosporines, chloramphénicol, métronidazole, tétracyclines, vancomycine *per os*);
- l'octréotide, dérivé synthétique de la somatostatine.

D'autres antidiarrhéiques sont disponibles mais d'efficacité beaucoup plus modeste, voire négligeable pour certains : probiotiques (dérivés de levures non pathogènes à visée préventive) et adsorbants (attapulgite, smectite).

Stratégie thérapeutique

Dans tous les cas, une réhydratation est indispensable et peut être vitale en cas de déshydratation prononcée.

En fonction du type de diarrhée

Toxi-infections alimentaires. — Sous forme de gastro-entérites ou entérocrites par ingestion d'aliments contaminés par *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Shigella*, *E. Coli*, *Yersinia*, *Listeria* et *Vibrio cholerae*. Le **traitement** fait appel essentiellement aux antibiotiques du type fluoroquinolones, céphalosporines, cotrimoxazole, tétracyclines, aminopénicillines, et plus spécifiquement, phénicolés (*Salmonella*) en l'absence de contre-indications.

Diarrhée du voyageur. — Elles sont provoquées par des entéropathogènes bactériens (*E. Coli*, *Shigella*, *Salmonella*, etc.), des virus ou des parasites.

La **prévention** se fait par des mesures hygiéno-diététiques et une chimioprophylaxie (fluoroquinolones, cotrimoxazole, érythromycine, cyclines) peut se prescrire dans des conditions particulières mais ne doit surtout pas être systématique. Le **traitement** peut faire appel aux ralentisseurs du transit (lopé-

ramide, diphénoxylate, etc.), à l'acétorphan, aux antisécrétoires et, sans que leur efficacité ait jamais été démontrée, aux protecteurs de la muqueuse intestinale. Ils doivent être arrêtés en cas d'inefficacité après plusieurs jours de traitement. En cas de diarrhées entéro-invasives (syndrome dysentérique), ces derniers ne doivent pas être prescrits et une antibiothérapie doit être mise en place (à base de fluoroquinolones, cotrimoxazole, érythromycine, éventuellement amoxicilline).

Diarrhée suite à un traitement antibiotique. — Des diarrhées sont très fréquentes (5 à 30 %) pendant ou après un traitement antibiotique. Certaines formes (colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*) peuvent être très graves. De nombreux antibiotiques peuvent provoquer ces colites mais, les plus fréquents, sont la clindamycine, les céphalosporines et les aminopénicillines. Le **traitement** des colites pseudo-membraneuses comprend le métronidazole *per os* (ou IV) et la vancomycine *per os*.

Diarrhée du sida avéré. — Les diarrhées du sida avéré sont dues aux agents opportunistes (bactéries, virus, parasites, et plus rarement champignons) qui colonisent le tractus digestif. Le **traitement** est étiologique et spécifique de l'agent causal et quand les diarrhées persistent, symptomatique à base de cholestyramine, acétorphan, ralentisseurs du transit (lopéramide, diphénoxylate, voire opiacés) et accessoirement d'octréotide.

Diarrhée induite par la chimiothérapie. — Ce sont des diarrhées iatrogéniques, par malabsorption et sécrétion, augmentées des fluides et électrolytes (5-FU) ou augmentation d'activité enzymatique intra-intestinale (irinotécan). Le **traitement** fait d'abord appel aux ralentisseurs du transit (lopéramide) à posologie standard, puis à doses plus élevées en cas de persistance. En cas d'échec, un traitement par l'octréotide est entrepris.

En fonction du terrain

Chez la femme enceinte. — Des diarrhées de type infectieux peuvent être traitées par l'ampicilline, les céphalosporines, l'érythromycine et, si nécessaire, le métronidazole. Le lopéramide ne peut être utilisé qu'en cas d'extrême nécessité. Les fluoroquinolones, le sous-salicylate de bismuth, le diphénoxylate sont contre-indiqués.

Chez la personne âgée. — La personne âgée doit être particulièrement suivie du fait des risques plus importants de déshydratation mais la stratégie thérapeutique est similaire à celle suivie chez l'adulte jeune.

Chez l'enfant et nouveau-né. — Le traitement des diarrhées par intolérance (gluten, protéines de lait de vache) consiste à supprimer de la nourriture l'aliment responsable. Les diarrhées infectieuses non parasitaires relèvent rarement d'une antibiothérapie car elles guérissent le plus souvent spontanément. En cas d'antibiothérapie, les fluoroquinolones sont contre-indiquées.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Diarrhée du voyageur. Un homme d'affaires de 45 ans présente une diarrhée aiguë à son retour de Malaisie. Il a passé 7 jours à Kuala Lumpur où il a le plus souvent mangé à l'hôtel et plus rarement dans des restaurants d'hygiène plus douteuse. Il a déclaré des douleurs abdominales et des nausées la veille de son départ qui se sont aggravées dans l'avion. Les selles sont liquides, fréquentes, non sanglantes ni purulentes. Il ne présente pas de fièvre.

QUESTIONS

1. Parmi les traitements symptomatiques suivants lesquels sont possibles ?

- a) Une gélule de 2 mg de lopéramide pendant 7 jours.
- b) Deux gélules de 2 mg de lopéramide, puis une gélule après chaque selle non moulée jusqu'à disparition des selles.
- c) Deux gélules de 2 mg de lopéramide puis une gélule après chaque selle non moulée pendant une durée maximale de 48 heures.
- d) Un comprimé de 400 mg de norfloxacine, deux fois par jour.
- e) Un comprimé de 500 mg de ciprofloxacine deux fois par jour.

Après 4 jours de traitement par le lopéramide sans résultats, l'état du patient s'est aggravé. Il se sent très fatigué. Les selles sont toujours liquides, impérieuses et très abondantes. Le patient est hospitalisé. À l'examen, il est déshydraté. Le poids du patient est passé de 91 kg à 86 kg. Un pli cutané est observé. Il présente une fièvre légère à 38,2 °C et une pression artérielle basse à 100-75 mmHg. Les selles sont liquides et purulentes et le patient vomit fréquemment.

2. Parmi les traitements de réhydratation suivants, lesquels sont appropriés ?

- a) Une réhydratation n'est pas nécessaire car le traitement de la diarrhée corrigera la déshydratation.
- b) Boire 3 L d'eau par jour.
- c) Boire des produits laitiers.
- d) Réhydratation immédiate par solution OMS à raison de 100 mL/kg.
- e) Réhydratation par voie parentérale.

Compte tenu des caractéristiques de la diarrhée chez ce patient, il est décidé de mettre en place un traitement médicamenteux.

3. Parmi les traitements suivants, lesquels sont utilisables ?

- a) Norfloxacine.

- b) Ciprofloxacine.
- c) Triméthoprim-sulfaméthoxazole.
- d) Nifuroxazide.
- e) Octréotide.

Il est décidé de mettre en place un traitement par la ciprofloxacine à raison de 500 mg, deux fois par jour.

4. Quelle doit être la durée du traitement ?

- a) Une prise unique.
- b) Jusqu'à disparition des symptômes.
- c) De 3 à 5 jours.
- d) Traitement poursuivi une semaine après disparition des symptômes.
- e) Un maximum de 3 à 5 jours et arrêt dès la disparition des symptômes.

RÉPONSES

1. c)

En cas de diarrhées non entéro-invasives, non sanglantes ni purulentes sans fièvre, une antibiothérapie ne s'avère pas nécessaire d'emblée. Dans le cas présent, le traitement peut être, dans un premier temps, de type symptomatique en utilisant les ralentisseurs du transit intestinal. Le plus utilisé est le lopéramide. Le diphénoxylate est également utilisable mais moins prescrit en raison de ses effets indésirables de type atropinique. En cas d'utilisation du lopéramide, le schéma d'utilisation est de 2 gélules de 2 mg d'emblée et d'une gélule supplémentaire à chaque selle non moulée. Ce traitement ne doit pas durer plus de 48 heures. Au-delà, il faut envisager une antibiothérapie.

2. e)

L'état du patient s'est aggravé. Il présente une déshydratation manifeste par une perte de poids modérée et un pli cutané. Une réhydratation est donc nécessaire avant même d'envisager un traitement antibiotique.

L'état du patient nécessite une réhydratation par voie parentérale, pour corriger, dans un premier temps, les troubles hydro-électrolytiques du fait des selles liquides et des vomissements répétés. Le type de solution de réhydratation dépendra de l'ionogramme du patient. Il pourra être fait appel aux solutions de cristalloïdes : chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de Ringer lactate. En fonction de la kaliémie qui risque d'être abaissée dans un tel cas, la solution de réhydratation pourra être complétée en sel de potassium. Le relais pourra être pris par les solutions de réhydratation par voie orale. En revanche, les produits laitiers sont fortement déconseillés en cas de diarrhées.

3. a), b), c)

- Les antidiarrhéiques symptomatiques, de type ralentisseur du transit, se sont montrés inefficaces. De plus, la diarrhée observée chez ce patient est de type entéro-invasif avec selles purulentes. Une antibiothérapie est parfaitement justifiée.
- a), b) Les fluoroquinolones font partie des traitements de choix.
 - c) En cas d'inefficacité ou de contre-indications des fluoroquinolones, le cotrimoxazole peut être un traitement efficace dans ce type de diarrhée. Ce patient peut aussi présenter des contre-indications (allergie, tendinopathies). Il peut exister des résistances aux fluoroquinolones comme cela commence à être observé pour certaines souches de *Campylobacter* en Asie du Sud-Est.
 - d) Le nifuroxazide n'est pas un antibiotique mais un antiseptique intestinal. Aucune étude n'a montré une réelle efficacité dans le traitement des diarrhées du voyageur.
 - e) L'ocrotéotide est un traitement hormonal de la diarrhée et n'a que des indications en cas de diarrhées suite à une chimioprophylaxie ou chez le sidéen.
4. a), c)
- a) Une étude avec la ciprofloxacine a montré une efficacité dans le traitement de ce type de diarrhée après une prise unique.
 - b), c), d), e) Le traitement antibactérien ne doit pas durer plus de 5 jours et peut être arrêté avant en cas de disparition des symptômes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BEAUGERIE L. — Diarrhées des traitements antibiotiques. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 171-176.
- BENNETT R.G., GREENOUGH W.B. — Approach to acute diarrhea in the elderly. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1993, 22 (3), 517-533.
- BOANAPACE E.S., FISCHER R.S. — Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1998, 27 (1), 197-211.
- BOUCHAUD O., CABIÉ A., COULAUD J.-P. — Épidémiologie, physiopathologie et traitement de la diarrhée du voyageur. *Ann. Med. Int.*, 1995, 146 (6), 431-437.
- CANTEY J.R. — *Escherichia coli* diarrhea. Acute infectious diarrhea. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1993, 22 (3), 609-622.
- CHAGNON A. — Diarrhées du voyageur. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 189-196.
- DORVAULT F. — *L'Officine*, 23^e édition, Maloine, 1995, 1764.
- DUTTA P., RASAILY R., SAHA M.R., MITRA U., BHATTACHARYA S.K., LAHIRI M. — Ciprofloxacin for treatment of severe typhoid fever in children. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37, 1197-1199.
- ERICSSON C.D., JOHNSON P.C. — Safety and efficacy of loperamide. *Am J Med*, 1990, 88 (6A), 10S-14S.
- GEFFRAY L. — Le choléra. *Rev. Praticien*, 1996, 46, 197-205.
- GOULET O. — Solutés de réhydratation par voie orale. *Réan. Soins Intens. Med. Urg.*, 1994, 10 (3), 155-161.
- GOULET O., CUENOD B., BROUSSE N., RICOUR C. — Diarrhée grave rebelle du nourrisson. *Ann. Pédiatr.*, 1996, 43 (3), 211-217.
- GOULET O., SCHMITZ J. — Gastro-entérologie. In : Sizonenko P.C. Collection « Précis de pédiatrie », Payot, Lausanne/Paris, 1996, 255-332.
- GOULET V., LEPOUTRE A., ROCOURT J., COURTIEU A.-L., DEHAUMONT P., VEIT P. — Épidémie de listériose en France. Recommandations pour la prévention des cas de listérioses. *BEH*, 1993, 4, 13-14.
- HUGOT J.-P., CÉZARD J.-P. — Diarrhées de l'enfant. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 382-388.
- JEANDEL C., LAURAIN M.-C., DECOTTIGNIES F. — Diarrhées infectieuses du sujet âgé. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 184-188.
- JOHNSON P., ERICSSON C., DUPONT H., MORGAN D.R., BITSURA J.A., WOOD L.V. — Comparison of loperamide with bismuth sous-salicylate for the treatment of acute traveller's diarrhea. *JAMA*, 1986, 225, 757-760.
- KROSER J.A., METZ D.C. — Evaluation of the adult patient with diarrhea. *Primary Care*, 1996, 23 (3), 629-647.
- LEW E.A., POLES M.A., DIETERICH D.T. — Diarrheal diseases associated with HIV infection. HIV infection and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1997, 26 (2), 259-290.
- LU S.S. — Pathophysiology of HIV-associated diarrhea. HIV infection and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology clinics of North America*, 1997, 26 (2), 175-189.
- MCCORMACK W.M., GEORGE H., DONER A., KODGIS L.F., ALPERT S., LOWE E.W., KASS E.H. — Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 12, 630-635.
- MC DONALD CL. *et al.* — An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *NEJM.*, 2005, 353, 2433-2441.
- MARCHOU B. — Fièvres typhoïdes. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 166-170.
- MARTEAU P., CELLIER C., JIAN R. — Diarrhée chronique de l'adulte. Approches diagnostiques. *Rev. Prat.*, 2000, 50, 799-808.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Usage rationnel des médicaments dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant*. Bibliothèque OMS, Genève, 1992.
- POWELL D.W., SZAUTER K.E. — Nonantibiotic therapy and pharmacotherapy of acute infectious diarrhea. *Gastroenterology clinics of North America*, 1993, 22 (3), 683-707.
- RAPPORT 2006. — *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : recommandations du groupe d'experts*. Sous la direction du Pr P. Yeni. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2006 (consultable sur le site internet <http://www.sante.gouv.fr>).
- STEFFEN R., HEROLD M.A. — Diarrhées des voyageurs : l'épidémiologie au service de la prévention. *Med. Hyg.*, 2001, 59, 1168-1170.
- TRÉMOLIÈRES F. — Toxi-infections alimentaires en France métropolitaine. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 158-165.
- WADLER S., BENSON III A.B., ENGELKING C., CATALANO R., FIELD M., KORNBLAU S.M., MITCHELL E., RUBIN J., VOKES E. — Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16 (9), 3169-3178.
- WATERS J.R., SHARP J.C., DEV V.J. — Infection caused by *Escherichia coli* O157 : H7 in Alberta, Canada, and in Scotland : a five year review, 1987-1991. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 834-843.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	292
Physiopathologie	292
Principales causes de vomissements aigus	292
Principales causes de vomissements chroniques	292
Diagnostic	293
Sémiologie clinique	293
Médicaments utilisés dans les nausées et les vomissements	293
Classification des médicaments	293
Critères de choix thérapeutique	296
Nausées et vomissements liés aux chimiothérapies anticancéreuses et à la radiothérapie	296
Nausées et vomissements postopératoires ...	297
Mal des transports	297
Causes médicamenteuses	297
Nausées et vomissements de la grossesse ...	298
Affections hépato-digestives, neurologiques, douleurs sévères	298
Vomissements psychogènes	298
Vomissements de l'enfant	298
Optimisation thérapeutique	298
Optimisation posologique	298
Posologies et plan de prises	298
Adaptation posologique	299
Optimisation de l'administration	300
Prévention de l'iatropathologie	300
Prévention des risques majeurs	300
Prévention des effets indésirables	302
Conseils au patient	303
Règles d'hygiène de vie	303
Observance thérapeutique	303
CE QU'IL FAUT RETENIR	303
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	304
Références bibliographiques	306

15

Traitement des nausées et vomissements

Chapitre révisé pour cette édition par :

Anne Hulin

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Henri Mondor,
Créteil, France*

Maryan Cavicchi

*Praticien hospitalier, gastro-entérologue,
hôpital Henri Mondor,
Créteil, France*

Nos remerciements à

Cécile Fournel

*interne en pharmacie au département de pharmacie
du CHU de Besançon, pour la relecture
et la dernière révision de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

La nausée est la sensation du besoin de vomir. Elle est généralement ressentie comme un serrement au niveau de la gorge ou de l'épigastre. La nausée peut être aiguë ou chronique et précède souvent le vomissement mais l'un et l'autre peuvent survenir isolément. Le vomissement, qui est d'origine réflexe, permet l'évacuation du contenu de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.

PHYSIOPATHOLOGIE

La nausée s'accompagne habituellement d'un trouble vasomoteur et d'un relâchement de la partie basse de l'œsophage et des muscles abdominaux.

Ces derniers ont tendance à augmenter la tension sur les muscles de la paroi gastrique et œsophagienne ce qui stimule les terminaisons des nerfs afférents. La partie supérieure de l'intestin grêle se contracte ainsi que le sphincter du pylore. Il en résulte la vidange du contenu du jéjunum supérieur, du duodénum et de la partie prépylorique de l'estomac dans le fundus et le corps de l'estomac, qui sont relâchés. Le système gastro-intestinal est alors prêt pour le haut-le-cœur et le vomissement, d'origine réflexe qui permet l'évacuation du contenu de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Le vomissement débute par une inspiration profonde suivie par la fermeture réflexe de la glotte et le soulèvement du voile du palais ce qui empêche le passage du contenu gastro-intestinal dans les poumons et la cavité nasale. Le haut-le-cœur correspond au réflexe sans évacuation du contenu gastrique.

Les nausées et vomissements sont dus initialement à des stimuli du tractus gastro-intestinal (irritation, toxines endogènes ou exogènes, médicaments). Ces stimuli agissent sur les structures centrales du vomissement au moyen des afférences neuronales (nerf vague afférent, nerfs sympathique et parasympathique) et au moyen de transmetteurs chimiques libérés par le tractus gastro-intestinal et véhiculés par voie sanguine. Ainsi, la sérotonine est libérée par les cellules entérochromaffines et les plaquettes. De plus, des médiateurs inflammatoires libérés dans le voisinage des terminaisons afférentes peuvent également jouer un rôle.

Les structures centrales spécifiques qui sont alors stimulées sont la zone chémoréceptrice (CTZ) et le centre du vomissement.

La CTZ est la structure clé localisée dans l'*area postrema*, structure périventriculaire dans la portion caudale du quatrième ventricule, à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique. L'*area postrema* établit de nombreuses afférences et efférences avec les structures sous-jacentes, le noyau gélatineux et le noyau du tractus solitaire.

Le centre du vomissement est plus précisément décrit comme une collection de noyaux effecteurs qui reçoit des influx de la CTZ, de l'intestin par les voies sympathiques et parasympathiques, du système cardiovasculaire et d'une variété des noyaux du système limbique. La stimulation électrique de toutes ces structures provoque le

vomissement. L'ensemble de ces noyaux est impliqué respectivement dans le stress olfactif, émotionnel d'anticipation, hormonal et dans le vomissement dû à une douleur. Au sein de l'*area postrema*, du noyau moteur du nerf vague et/ou du noyau du tractus solitaire de nombreux récepteurs de transmetteurs ont été mis en évidence; il s'agit notamment de récepteurs H1, dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques (5HT₃) et plus récemment, de récepteurs neurokinine-1 de la substance P, dont l'antagonisme est la base de l'action pharmacologique des antiémétiques.

La nausée et le vomissement sont le résultat de stimuli isolés ou, plus fréquemment, multifactoriels. Les nausées et vomissements peuvent être aigus ou chroniques et peuvent témoigner de pathologies nombreuses et diverses.

Principales causes de vomissements aigus

- **Causes digestives :** gastro-entérite aiguë et toxi-infection alimentaire, occlusion ou subocclusion, douleur biliaire, ulcère gastro-duodéal, appendicite aiguë, hépatite aiguë, pancréatite aiguë ou chronique, péritonite, infarctus mésentérique.
- **Causes médicamenteuses et toxiques :** les principaux agents capables d'induire des nausées et vomissements sont les chimiothérapies anticancéreuses et l'irradiation, l'apomorphine, la lévodopa et les dérivés de l'ergot de seigle à effets agonistes dopaminergiques, la morphine et les analgésiques opiacés, les glucosides cardiaques, l'intoxication alcoolique aiguë, l'inhalation de toxiques industriels ou d'oxyde de carbone.
- **Causes neurologiques :** méningites, migraines, pathologies intracrâniennes soit par influence directe sur les structures centrales coordonnant le réflexe de vomissement, soit par des influx supplémentaires provenant de récepteurs nociceptifs du muscle lisse vasculaire. Des hypertension intracrâniennes par hémorragie ou réaction inflammatoire importante peuvent induire une céphalée sévère associée à un accès soudain de vomissement. Cela comprend les hémorragies méningées ou cérébro-méningées, et les hypertension intracrâniennes. Les syndromes vestibulaires sont susceptibles d'induire des vomissements.
- **Causes métaboliques et endocriniennes :** acidocétose diabétique, insuffisance rénale aiguë, hypercalcémie, insuffisance surrénale aiguë.
- **Causes diverses :** mal des transports lié au conflit sensoriel entre un influx visuel ou vestibulaire discordant et un influx proprioceptif, infarctus du myocarde, glaucome aigu, colique néphrétique, torsion du kyste ovarien.

Principales causes de vomissements chroniques

- **Obstruction du tractus digestif :** sténose antro-pylorobulbaire (ulcère gastrique ou bulbaire, tumeur gastrique, maladie de Crohn, tuberculose), sténose duodénale (tumeur, compression extrinsèque), sténose de l'intestin

grêle (tumeur, maladie de Crohn, entérite radique, prise d'AINS, ischémie, compression extrinsèque).

- **Causes digestives non obstructives :** ulcère gastro-duodénal, cancer gastrique, pancréatite chronique, troubles de la motricité gastro-intestinale, fistule gastro-colique.
- **Causes extradiigestives :** grossesse, causes médicamenteuses et toxiques, causes neurologiques et vomissements psychogènes qui comprennent le vomissement psychogène chronique (survient au lever ou petit-déjeuner), la dyspepsie non ulcéreuse, l'anorexie mentale et la boulimie, nausées et vomissements par anticipation (cas des vomissements induits par la chimiothérapie).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est purement clinique et repose sur l'interrogatoire ou la constatation du vomissement. Les vomissements doivent être différenciés des régurgitations, remontées passives dans la bouche du contenu gastrique ou œsophagien et du mérycisme, rare chez l'adulte, remontées volontaires plus ou moins conscientes des aliments dans la bouche où ils sont à nouveau mastiqués.

SÉMÉIOLOGIE CLINIQUE

La nausée et le vomissement s'accompagnent de pâleur et de sueurs. Les réponses individuelles aux nombreux stimuli émétiques varient de façon importante. C'est aussi le cas de la fréquence et de l'intensité des nausées et vomissements.

Les complications sont des troubles hydro-électrolytiques (déshydratation extracellulaire, hémococoncentration, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique avec hypokaliémie et hypochlorémie), des complications respiratoires (en cas de pneumopathie dite d'inhalation) ou encore des complications mécaniques tels que le syndrome de Mallory Weiss (déchirure de la muqueuse du cardia favorisée par la grossesse ou l'intoxication éthylique aiguë) ou de rupture spontanée de l'œsophage (syndrome de Boerhaave).

Un traitement d'urgence est nécessaire lors d'une pathologie intracrânienne majeure ou une obstruction intestinale, lors de risques de déshydratation chez l'enfant, le sujet âgé ou fragilisé, en cas de risque de déchirure du tissu œsophagien due à la force des vomissements, chez les patients dont le réflexe nauséeux est imparfait (avec risque de pneumonie d'inhalation), en cas de vomissements gravidiques excessifs.

MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES NAUSÉES ET LES VOMISSEMENTS

Les traitements médicamenteux et chirurgicaux doivent en premier lieu traiter les causes des nausées et vomissements. En complément, un traitement symptomatique des nausées et vomissements peut être mis en route. Il consiste à utiliser des médicaments et des procédés qui agissent sur le réflexe émétique. Bien que l'état nauséeux aigu ne soit pas une dif-

ficulté médicale, c'est un symptôme très éprouvant, aussi pénible à supporter que la douleur. Un état nauséeux persistant mène à la perte d'appétit, à la restriction alimentaire, à la malnutrition et à un affaiblissement. On dispose actuellement de différents groupes principaux de médicaments antiémétiques. Les médicaments qui soulagent les haut-le-cœur et le vomissement empêchent en général la nausée. Des soins insuffisants lors de la première crise de nausées et de vomissements peuvent compromettre le traitement des accès suivants par effet mémoire.

Enfin, dans des cas de vomissements rebelles aux traitements classiques, certains médicaments sont utilisés sans Autorisation de Mise sur le Marché pour l'indication du traitement des vomissements. Il s'agit de corticoïdes dans le cas des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, de dropridol ou d'halopéridol dans des situations postchirurgicales ou neurologiques, d'érythromycine dans certaines gastroparésies ou encore de chlorpromazine dans certains hoquets rebelles.

Il existe des traitements d'appoint des nausées et vomissements (sédatifs, anxiolytiques, etc.). Les troubles apportés par le déplacement, les facteurs visuels, olfactifs et émotionnels, sont des stimuli émétiques puissants et variables. Ils contribuent au développement des nausées et vomissements chez de nombreux, voire la plupart des patients. De nombreuses formes de nausées et vomissements sont potentiellement multifactorielles. Aussi l'association de traitements d'appoint et de médicaments antiémétiques doit-elle être envisagée pour obtenir un résultat optimum. L'objectif est de réduire les stimuli psychogènes et vestibulaires au minimum et de donner au patient un réconfort approprié.

Classification des médicaments

► Mécanisme d'action

• Antagonistes dopaminergiques

Ces produits bloquent de façon spécifique et avec une intensité variable, les récepteurs à la dopamine notamment au niveau de l'*area postrema*. L'emploi des antagonistes spécifiques des récepteurs à la dopamine pourrait être limité par le fait qu'ils n'inhibent pas les nausées et vomissements provoqués par d'autres stimuli. Ils peuvent exercer d'autre part des effets indésirables centraux par le blocage des récepteurs striataux de la dopamine. Ces effets sont de type syndrome extrapyramidal (akinésie sévère, rigidité musculaire, dystonies et spasme musculaire) particulièrement chez les sujets jeunes. Ces symptômes peuvent être observés avec l'ensemble des antagonistes dopaminergiques hormis la dompéridone et le sulpiride car leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique des aires striées est faible. Cependant, ces deux médicaments sont actifs car ils pénètrent aisément au sein de l'*area postrema* dépourvue de BHE.

De façon spécifique, le métoclopramide présente un effet de facilitation de la vidange gastrique et de la motricité intestinale qui contribue directement à ses actions antiémétiques.

Tableau 15.1 Les antiémétiques.

Principe actif	Nom de spécialité	Forme galénique	Dosage
Antagonistes dopaminergiques			
métoclopramide	<i>Primpéran, Métoclopramide</i> <i>Primpéran</i> <i>Primpéran</i> <i>Primpéran</i> <i>Primpéran, Métoclopramide</i> <i>Anausin LP, Prokinyl LP</i>	comprimés solution buvable adulte gouttes buvables enfant suppositoires suppositoires injectables comprimés LP, gélules LP	10 mg 0,1 %, 200 mL 0,1 mg/gtte 10 mg 20 mg 5 mg/mL, 20 mg/mL 15 mg
dompéridone	<i>Motilium, Péridys, Dompéridone</i> <i>Motilium</i> <i>Motilyo</i> <i>Bipéridys</i> <i>Motilium, Péridys, Dompéridone</i>	comprimés sachets effervescents lyocs comprimés suspension buvable	10 mg 10 mg 10 mg 20 mg 1 mg/mL
métopimazine	<i>Vogalène</i> <i>Vogalène, Vogalib</i> <i>Vogalène</i>	gélules lyocs suppositoires solution buvable gouttes buvables injectable	15 mg 7,5 mg 5 mg 0,1 %, 1 mg/mL 0,4 %, 0,1 mg/gtte 10 mg/mL
alizapride	<i>Plitican</i>	comprimés injectable	50 mg 25 mg/mL
sulpiride	<i>Dogmatil, Synédil,</i>	gélules solution buvable injectable	50 mg 5 mg/mL 50 mg/mL
halopéridol	<i>Haldol</i>	solution buvable injectable	2 mg/mL 5 mg/mL
dropéridol	<i>Droleptan IV</i>	injectable	2,5 mg/mL
Antagonistes muscariniques			
scopolamine	<i>Scopoderm TT S</i>	patchs percutanés	1 mg/72 h
Antihistaminiques H1			
buclizine	<i>Aphilan</i>	comprimés	25 mg
prométhazine	<i>Phénergan</i>	comprimés sirop injectable	25 mg 1 mg/mL 25 mg/mL
diménhydrinate	<i>Dramamine</i> <i>Mercalm (+ caféine)</i> <i>Nausicalm</i>	comprimés comprimés gélules sirop	50 mg 50 mg 50 mg 16 mg/5 mL
diphénhydramine	<i>Nautamine</i>	comprimés	90 mg
Antagonistes des récepteurs 5-HT₃			
dolasétron	<i>Anzemet</i>	injectable comprimés	20 mg/mL 200 mg
granisétron	<i>Kytril</i>	injectable comprimés	1 mg/mL 1, 2 mg
tropisétron	<i>Navoban</i>	injectable gélules	1 mg/mL 5 mg

Tableau 15.1 Les antiémétiques. (Suite)

Principe actif	Nom de spécialité	Forme galénique	Dosage
ondansétron	<i>Zophren, Ondansétron</i>	injectable	2 mg/mL
	<i>Zophren</i>	comprimés	8 mg
		comprimés, lyocs	4, 8 mg
		sirop	4 mg/5 mL
		suppositoires	16 mg
palonosétron	<i>Aloxi</i>	injectable	50 µg/mL
Antagoniste des récepteurs NK1			
aprépitant	<i>Emend</i>	gélules	80 mg, 125 mg

Les sétrons et l'aprépitant sont des médicaments d'exception.

Cependant, ces propriétés secondaires ne sont pas liées à son action antidopaminergique mais plus probablement à un effet agoniste des récepteurs 5-HT₄. L'effet des doses élevées de métoclopramide sur les vomissements dus à la chimiothérapie et à l'irradiation est vraisemblablement attribuable à un effet antagoniste modéré sur les récepteurs 5-HT₃.

• Antagonistes des récepteurs 5-HT₃

Ils bloquent de façon spécifique les récepteurs 5-HT₃ dont la densité est élevée dans l'*area postrema* et dans les terminaisons nerveuses vagales afférentes de l'intestin. L'effet antiémétique est très important lors de la phase aiguë des traitements anticancéreux (premiers jours de traitement) et moins marqué en phase dite retardée. On associe alors souvent des corticoïdes pour assurer un contrôle optimum et limiter les nausées et vomissements par anticipation.

• Antagoniste des récepteurs NK-1 de la substance P

À ce jour, l'aprépitant représente le seul agent de cette nouvelle classe d'antiémétiques. Il bloque de façon spécifique les récepteurs de la neurokinine-1 du système nerveux central. La substance P est un neuromédiateur paraissant jouer un rôle dans la survenue de vomissements. Elle est efficace en association aux corticoïdes et aux antagonistes des récepteurs 5-HT₃ dans les nausées et vomissements des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.

• Antagonistes muscariniques

La scopolamine exerce un effet dépresseur central plus marqué que celui de l'atropine et son action antiémétique est expliquée par le blocage des récepteurs muscariniques au niveau de l'*area postrema* et des noyaux associés. C'est également un inhibiteur puissant de la motricité gastro-intestinale. Enfin, la sédation qu'elle induit peut être un effet indésirable dangereux pour les conducteurs de véhicules.

• Antihistaminiques H₁

Leur action antiémétique est expliquée par le blocage des récepteurs H₁ au sein de l'*area postrema* et de structures sous-jacentes. La plupart des antihistaminiques sont de

puissants antimuscariniques ce qui peut expliquer leur action. Enfin, la sédation qu'ils induisent peut être un effet indésirable dangereux pour les conducteurs de véhicules.

► Relation structure/activité

• Antimuscariniques

La scopolamine est une amine tertiaire qui, par rapport aux ammoniums quaternaires anticholinergiques, présente des effets centraux plus marqués mais une absorption intestinale complète et moins variable.

• Antagonistes des récepteurs 5-HT₃

Ces médicaments présentent des similarités de structure chimique avec la sérotonine qui leur confèrent une activité antagoniste. Le granisétron possède un groupement amide qui conférerait une meilleure stabilité et une plus grande affinité de la liaison aux récepteurs.

• Antagonistes dopaminergiques et phénothiazines

Quelques représentants de chaque famille chimique des phénothiazines présentent des propriétés antiémétiques tels que les benzamides comme le métoclopramide.

► Pharmacocinétique

Les paramètres importants à considérer sont le délai d'action, le T_{max} et la durée de l'action antiémétique.

• Antagonistes dopaminergiques

Métoclopramide

Le T_{max} après administration *per os* est de 1 à 2 heures. Il existe une variabilité interindividuelle importante du fait d'un effet de premier passage hépatique. La voie rectale présente une biodisponibilité relative de 53 % et un T_{max} de 1 à 3 heures. Après voie intramusculaire, la C_{max} est obtenue en 30 à 60 minutes. Le métabolisme du métoclopramide est hépatique *via* la formation de conjugués polaires. La T_{1/2} augmente avec l'insuffisance rénale ou hépatique. Le métoclopramide passe à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel.

Dompéridone

Les $T_{\max}$ sont de 15 à 30 minutes après voie orale, 1 heure après administration rectale et 10 à 30 minutes après voie IM ($F = 88\%$). Contrairement au métoclopramide, la dompéridone présente un faible passage dans le SNC et dans le lait maternel. Son métabolisme est aussi hépatique *via* la formation de conjugués polaires.

Métopimazine

Le pic plasmatique est obtenu en 30 min après administration *per os*. Le métabolite principal est actif. Le passage de la BHE est très limité. Les passages placentaire et dans le lait maternel ne sont pas rapportés.

Alizapride

La biodisponibilité de la forme orale est comprise entre 70 et 87 %. La voie IM est bioéquivalente à la voie IV.

• Antagonistes des récepteurs 5-HT₃

L'ondansétron présente un $T_{\max}$ de 1,5 heure *per os* et de 15 minutes après administration IV. Le granisétron présente un $T_{\max}$ de la forme suppositoires de 6 heures. La biodisponibilité absolue des sétrons après administration orale varie de 60 à 95 %. Ces médicaments présentent une fixation aux protéines plasmatiques de 60 à 70 %. La $T_{1/2}$ est allongée chez le sujet âgé. Le métabolisme est hépatique et les métabolites sont éliminés dans les fèces et les urines.

• Antagoniste des récepteurs NK-1 de la substance P

L'aprépitant présente une biodisponibilité de 59 à 67 %. Le temps pour atteindre la concentration maximale est de 4 heures. Il est fixé aux protéines plasmatiques à 97 % et subit un métabolisme hépatique intense *via* les cytochromes 3A4, 1A2 et 2C19. La demi-vie terminale d'élimination est comprise entre 9 et 13 heures. L'aprépitant présente un passage dans le lait maternel.

• Scopolamine

Le système transdermique possède un délai d'action de 6 à 8 heures et une durée d'action de 72 heures.

• Antihistaminiques H₁

Le délai d'action est de 1 à 2 heures *per os* et la durée d'action est de 6 à 8 heures.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS LIÉS AUX CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES ET À LA RADIOTHÉRAPIE

Deux types de nausées et vomissements sont définis :

- les nausées et vomissements aigus induits par la chi-

mothérapie anticancéreuse (médicaments moyennement ou hautement émetteurs) et la radiothérapie ;

- les nausées et vomissements retardés qui apparaissent après des épisodes de troubles déjà vécus au cours de cures précédentes.

Le traitement de choix pour traiter le premier type de nausées et vomissements est la classe des sétrons tandis que les traitements de choix pour traiter les nausées et vomissements retardés sont les sétrons, les antagonistes dopaminergiques et les corticoïdes.

De nombreux médicaments cytotoxiques provoquent des nausées et vomissements sévères liés à la dose et aux posologies (*cf.* chapitre Anticancéreux). Ceux induits par l'irradiation sont aussi liés à la dose et la surface corporelle irradiée. De plus, ces traitements induisent parfois des lésions sévères du tractus gastro-intestinal. Une réaction inflammatoire locale peut agir sur les terminaisons vagales intestinales afférentes et déclencher le réflexe émétique.

• Sétrons

Les sétrons présentent une bonne efficacité sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus et retardés couplée à une bonne tolérance, ce qui est important pour des patients déjà multitraités.

Ondansétron : il possède une efficacité sur la prévention et le traitement des deux types de nausées et vomissements, aigus et retardés chez l'adulte et l'enfant.

Granisétron : il est efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus chez l'adulte et l'enfant.

Tropisétron : il est efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements retardés et dans la prévention des nausées et vomissements aigus induits chez l'adulte.

Dolasétron : il est efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus chez l'adulte.

Palonosétron : il est efficace dans la prévention des nausées et vomissements aigus chez l'adulte.

• Antagoniste des récepteurs NK-1 de la substance P

L'aprépitant est efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus et retardés des chimiothérapies hautement émettrices à base de cisplatine.

• Antagonistes dopaminergiques

Le métoclopramide et la métopimazine sont efficaces dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie anticancéreuse et la radiothérapie.

L'halopéridol (formes buvable 2 mg/mL et injectable 5 mg/mL) présente une indication dans le traitement des vomissements chez l'adulte lors de traitements antimétopiques post-radiothérapeutiques.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES

Il s'agit de vomissements d'origine multifactorielle qui peuvent être déclenchés par des facteurs aussi variés que :

- les substances inhalées en particulier l'oxyde nitreux ;
- les anesthésiques intraveineux et la rachianesthésie ;
- certains types de chirurgie (gynécologique, abdominale, strabisme pédiatrique, neurochirurgie) ;
- durée de l'intervention ;
- la douleur ;
- l'hypoxie ;
- l'hypotension et la rétention de dioxyde de carbone ;
- certains traitements pré- ou postopératoires tels que les opioïdes ;
- des facteurs psychogènes tels que l'anxiété ;
- un poids corporel élevé ;
- le sexe (risque plus élevé chez la femme) ;
- l'âge (risque plus élevé chez l'adulte) ;
- des antécédents de nausées et vomissements postopératoires.

Chez le patient en période postopératoire, un épisode bref mais intense de nausées ou de vomissements peut aboutir à une rupture tissulaire. Les nausées et vomissements persistants épuisent le patient et peuvent induire une alcalose métabolique et une déshydratation. Il s'agira donc d'une multithérapie pour tenter de supprimer les causes (anxiolytiques, antalgiques, etc.) et de limiter les troubles.

Les traitements préférentiellement utilisés sont les sétrons et les antagonistes dopaminergiques.

• Sétrons

Les sétrons qui possèdent l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication sont l'ondansétron, solution injectable chez l'adulte et l'enfant, le dolasétron, solution injectable (forme à 12,5 mg/0,625 mL) chez l'adulte et le tropisétron, solution injectable chez l'adulte exclusivement. Une administration unique est préconisée en injection lente (1 min minimum) voire en perfusion dans le cas de tropisétron et ce, dès l'apparition des nausées et vomissements. Ils possèdent l'avantage de ne pas provoquer d'effets sédatifs, d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables végétatifs et endocriniens ou de troubles moteurs. Ils ne perturbent donc pas une intervention chirurgicale et sont efficaces chez plus de 60 % des patients.

• Antagonistes dopaminergiques

Le métoclopramide et le dompéridone peuvent être utilisés dans cette indication. Les posologies sont rapportées ultérieurement.

Certains troubles postopératoires peuvent être traités par dropéridol. C'est notamment le cas en neurochirurgie où dropéridol et ondansétron diminuent l'incidence des nausées par rapport au placebo (40 % vs 40 % vs 70 %) alors que seul le dropéridol diminue l'incidence des vomissements (Fabling, 2000).

MAL DES TRANSPORTS

Les maux de transport sont traités par des antinaupathiques, antihistaminiques H1. La plupart des antihistaminiques H1 antinaupathiques possèdent des activités antimuscariniques ce qui peut contribuer grandement à leurs actions antiémétiques. Ainsi, la chlorphéniramine, puissant antihistaminique H1 qui ne bloque pas les effets anticholinergiques centraux, est inefficace sur le mal des transports. Un effet sédatif éventuel peut prendre part au potentiel antiémétique.

Le traitement le plus efficace dans la prévention des maux de transport est la scopolamine dont les dispositifs transdermiques permettent une action pendant 72 heures après une pose du dispositif 6 à 12 heures avant le départ. Le diméthylhydrate et la diphénylhydramine sont à prendre une demi-heure avant le départ et exercent un effet pendant 6 heures.

CAUSES MÉDICAMENTEUSES

Les traitements des nausées et vomissements d'origine médicamenteuse, hormis le cas des chimiothérapies anticancéreuses, associent l'arrêt ou la diminution du médicament en cause et un traitement antiémétique. Ces derniers sont fonction de l'agent causal.

Agonistes dopaminergiques : ils sont utilisés dans la maladie de Parkinson et peuvent induire des nausées et vomissements chez des patients souvent âgés, fragilisés (dénutrition, pathologies associées, etc.) et multitraités. Il convient de tenter d'ajuster la dose de ces agonistes dopaminergiques pour limiter les troubles tout en conservant l'effet neurologique recherché. Une association aux antagonistes dopaminergiques qui présentent un faible passage de la barrière hémato-encéphalique tels que la dompéridone et le sulpiride est alors possible.

Morphine et opiacés : ces médicaments sont souvent responsables de nausées et vomissements et font souvent partie d'associations médicamenteuses ou de circonstances déjà abordées (chimiothérapies anticancéreuses, période postopératoire). Dans les autres cas, ces troubles peuvent être traités par les sétrons, les phénothiazines ou encore les antagonistes dopaminergiques.

Glucosides cardiotoniques : ces traitements sont indispensables et souvent administrés à des patients âgés, fragilisés et multitraités. Là aussi, il convient de tenter d'ajuster la dose de ces glucosides cardiotoniques pour limiter les troubles tout en conservant l'effet cardiologique recherché. Des dosages plasmatiques des cardiotoniques sont alors nécessaires pour vérifier l'efficacité et limiter leur toxicité.

Médicaments augmentant la fonction de la sérotonine : il s'agit notamment des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISCS). Là encore, il convient de tenter d'ajuster la dose de ces ISCS pour limiter les troubles tout en conservant l'effet thérapeutique recherché. Il est possible de traiter ces troubles par des sétrons tout en ajustant les doses d'agoniste sérotoninergique, bien que cette indication ne relève pas d'une AMM.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE

Les nausées et vomissements surviennent fréquemment au cours du premier trimestre de grossesse ; 76 % des femmes enceintes présentent ces symptômes. Le choix du traitement des nausées et vomissements de la grossesse doit tenir compte du risque sur le développement fœtal notamment au cours du premier trimestre de grossesse. Pour les phénothiazines, classe à laquelle appartient la métopimazine, une étude française a montré une augmentation du taux de malformations chez les femmes exposées (Briggs, 2001). La dompéridone possède un effet tératogène lors d'utilisation de fortes doses chez l'animal (anomalies du squelette, anomalies oculaires et cardio-vasculaires) mais ne bénéficie d'aucune donnée dans l'espèce humaine. Le métoclopramide n'apparaît pas tératogène chez l'animal et trois études rétrospectives n'ont pas observé de malformations fœtales sur 600 grossesses exposées au métoclopramide pendant le premier trimestre. Des conseils hygiénodététiques doivent être associés.

Parmi les médicaments hors AMM en France et en Europe mais largement utilisés au Canada, *Diclectin*, association de succinate de doxylamine (antihistaminique H1) et de chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6), disponible uniquement au Canada, est maintenant connu des femmes enceintes européennes (effet Internet, bien sûr). Au Canada, *Diclectin* est le seul antinauséeux/antiémétique spécialement indiqué et prescrit pour le traitement des nausées et vomissements de la grossesse. Il a déjà été prescrit à plus de 33 millions de femmes. Le problème concerne les posologies : vitamine B6 (25 mg 3 fois par jour) présentée en 250 mg en France et la doxylamine 10 mg 3 à 4 fois par jour, la quantité maximale étant de 6 comprimés. Il faut rappeler que la doxylamine peut provoquer de la somnolence limitant la conduite et l'utilisation de machines.

AFFECTIONS HÉPATO-DIGESTIVES, NEUROLOGIQUES, DOULEURS SÉVÈRES

Dans ces indications, le traitement antiémétique doit être associé à des traitements chirurgicaux et/ou médicamenteux (traitements hormonaux, antimigraineux, etc.) pour tenter de limiter les causes de ces troubles. Les antiémétiques préférentiellement utilisés sont les sétrons (ondansétron notamment), les antagonistes dopaminergiques et plus rarement les phénothiazines.

VOMISSEMENTS PSYCHOGÈNES

Les vomissements psychogènes doivent être soumis à l'avis d'un psychiatre qui envisagera des traitements psychiatriques spécifiques. Aucun antiémétique n'est efficace dans cette indication.

VOMISSEMENTS DE L'ENFANT

► Vomissements acétonémiques de l'enfant

Ce sont des crises répétées de vomissements avec intolérance gastrique absolue, provoquées ou non par une rhino-

pharyngite, le jeûne ou une émotion. La crise dure 24 à 48 heures et cède aussi brutalement qu'elle avait débuté, le transit reprenant immédiatement et normalement. Sur le plan pathogénique, on a tenté de rapprocher la cétose périodique de la maladie migraineuse. Sur le plan métabolique, les vomissements avec cétose dominent le tableau clinique d'un certain nombre de maladies héréditaires tels que les déficits enzymatiques portant sur le cycle de l'urée.

La conduite du traitement des vomissements eux-mêmes se fait par atropine par voie parentérale (0,01 mg/kg/injection et 0,4 mg/kg/jour maximum) ou métopimazine suppositoire (1 à 2 par jour). Le traitement des cétozes se fait par apports alimentaires dans le cas des cétozes accidentelles ou par alimentation intraveineuse pour les cétozes périodiques.

► Vomissements du nourrisson

La recherche de la cause est fondamentale et conditionne le traitement. Le diagnostic repose sur un interrogatoire méticuleux, un examen clinique complet et éventuellement des examens radiologiques ou encore une fibroscopie. Les causes peuvent être infectieuses, virales, toxiques, malformations congénitales nécessitant interventions chirurgicales, pathologies gastro-intestinales, métaboliques endocriniennes, hypertension intracrânienne, maladie des arcs aortiques ou encore des causes fonctionnelles. Les traitements reposent sur les thérapeutiques chirurgicales ou médicamenteuses de la cause associées éventuellement à un traitement antiémétique antispasmodique atropinique tel que l'atropine ou encore les antagonistes dopaminergiques.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

► Nausées et vomissements postchimiothérapies anticancéreuses

Ondansétron : chez l'adulte, la dose initiale habituelle est de 8 mg administrée soit en IV lente sur 30 min, soit en comprimé ou sirop 2 heures avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. Dans certains cas d'utilisation de chimiothérapies hautement émétisantes et/ou prescrites à fortes doses, ou dans les cas de patients particulièrement sensibles aux nausées et vomissements, une dose plus élevée de 32 mg en IV lente sur plus de 15 min avant la chimiothérapie ou 8 mg en IV lente suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou encore 8 mg en IV lente suivis de 2 injections de 8 mg en IV lente à 4 heures d'intervalle et/ou une association à une corticothérapie pourront être utilisées d'emblée.

Chez l'enfant, la dose initiale est de 5 mg/m² administrés en IV lente juste avant la chimiothérapie. Dans le cas de vomissements retardés : 4 mg *per os* (pour des enfants de 10 à 25 kg) ou 8 mg (> 25 kg) à renouveler si besoin toutes les 12 heures pendant 5 jours maximum.

Les suppositoires sont réservés aux cas où la voie orale est impossible et sont administrés 1 à 2 heures avant la chimiothérapie.

Granisétron : chez l'adulte, 3 mg en IV lente (5 minutes) juste avant la chimiothérapie, répétée si besoin 1 à 2 fois à intervalles de 10 minutes au minimum sans dépasser 9 mg/24 heures et 5 jours consécutifs. Par voie orale, il est utilisé pour les chimiothérapies modérément à hautement émétisantes sans poursuivre plus de 24 heures après la fin de la chimiothérapie à raison de soit 1 mg 1 heure avant la chimiothérapie à renouveler 12 heures plus tard, soit 2 mg 1 heure avant la chimiothérapie. Dans certaines circonstances, une corticothérapie massive peut être associée.

Tropisétron : chez l'adulte, 5 mg en IV lente ou en perfusion 15 à 30 min avant la chimiothérapie puis relais par voie orale 5 mg/jour pendant 2 à 5 jours.

Dolasétron : dans le cas des chimiothérapies hautement émétisantes une injection unique de 100 mg en IV lente 30 min avant la cure. Dans le cas de chimiothérapies moyennement émétisantes, une prise orale unique de 200 mg 1 heure avant la cure.

Palonosétron : chez l'adulte, 250 µg en bolus IV (administration en 30 s) 30 min avant la cure. Il est recommandé de respecter un délai de 7 jours entre deux administrations de palonosétron.

• Antagoniste des récepteurs NK-1

L'aprépitant est utilisé selon un schéma thérapeutique d'association à un corticostéroïde et un antagoniste 5HT₃. La posologie est de 125 mg à J1, 1 heure avant la chimiothérapie puis 80 mg le matin à J2 et à J3.

• Antagonistes dopaminergiques

Métoclopramide : chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg : 0,5 mg/kg 4 fois par jour par voie orale et 2 à 10 mg/kg/j par voie IV, soit réparti en plusieurs injections IV directes ou perfusion de 15 min, soit 2 à 3 mg/kg en 15 min suivi d'une perfusion de 0,5 mg/kg/h sur 6 à 8 heures.

Métopimazine : 30 à 50 mg/24 heures par voie IM ou perfusion avant la cure.

► Nausées et vomissements postopératoires

• Sétrons

Ondansétron : 4 mg chez l'adulte et 0,1 mg/kg jusqu'à 4 mg chez l'enfant.

Tropisétron : 2 mg en une prise unique dès l'apparition des troubles en injection lente de durée minimale de 1 minute ou en perfusion.

Dolasétron : 12,5 mg en IV lente (injection unique).

► Autres nausées et vomissements

• Antagonistes dopaminergiques

Métoclopramide : chez l'adulte, 5 à 10 mg par prise orale ou rectale 3 fois par jour avant le repas en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises. Chez l'enfant,

0,4 mg/kg/jour en respectant un intervalle d'au moins 6 heures et une prise maximale de 0,1 mg/kg. Par voie parentérale, chez l'adulte, 5 à 10 mg/prise 3 fois par jour.

Dompéridone : chez l'adulte, 10 à 20 mg 3 fois par jour, 1/4 d'heure avant chaque repas. Chez l'enfant et le nourrisson, 1,25 mg (1/2 mesure, soit 1,25 mL) pour 5 kg de poids corporel 3 fois par jour.

Métopimazine : chez l'adulte, 15 à 30 mg/j par voie orale ou rectale, et 10 à 20 mg/j en IM ou IV lente. Chez l'enfant de 6 à 12 ans, 7,5 à 15 mg/j par voie orale et chez l'enfant de moins de 6 ans, 1 mg/kg/j.

Alizapride : chez l'adulte, 100 à 200 mg/j et chez l'enfant, 5 mg/kg/j.

• Antinaupathiques

Scopolamine : appliquer un dispositif transdermique derrière l'oreille à un endroit sec, sain et dépourvu de cheveux, 6 à 12 heures avant le départ et le retirer à la fin du voyage. Pour un voyage supérieur à 72 heures, retirer le dispositif au bout de 72 heures et mettre en place un nouveau dispositif derrière l'autre oreille.

Diphénhydramine : chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, 1 à 1 comprimé et demi à prendre 1/2 heure avant le départ et à renouveler toutes les 6 heures (6 comprimés par jour maximum). Chez l'enfant de 6 à 12 ans, 1 comprimé par prise (4 comprimés par jour maximum). Chez l'enfant de 2 à 6 ans, 1/2 comprimé par prise (4 demi-comprimés par jour maximum).

Diménhydrinate : chez l'adulte et enfant de plus de 12 ans, 1 à 2 comprimés à prendre 1/2 heure avant le départ et à renouveler toutes les 6 heures (6 comprimés par jour maximum); chez l'enfant de 6 à 12 ans, 1/2 à 1 comprimé par prise (3 comprimés par jour maximum); chez l'enfant de 2 à 6 ans, 1/4 à 1/2 comprimé par prise (3 demi-comprimés par jour maximum).

Adaptation posologique

• Sétrons

Chez le sujet âgé, les sétrons présentent une efficacité et une tolérance semblables à celles observées chez les sujets jeunes.

Il n'y a pas de modification des posologies des sétrons observée chez les métaboliseurs lents.

En cas d'insuffisance hépatique, une adaptation de la dose maximale journalière soit 8 mg est préconisée dans le cas exclusif de l'ondansétron. Les autres sétrons ne requièrent pas d'adaptation pour cette indication.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour les sétrons en cas d'insuffisance rénale.

• Inhibiteur de la NK-1

Aucune adaptation posologique n'est à envisager en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou chez le sujet âgé. Son utilisation dans la grossesse ou l'allaitement n'est pas recommandée.

- **Antagonistes dopaminergiques**

Métoclopramide : Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dompéridone : En cas de traitement prolongé chez des insuffisants rénaux, diminuer les doses de 30 à 50 % et augmenter les intervalles de réadministration.

Métopimazine : Prudence chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique par risque de surdosage.

Alizapride : Réduire la posologie chez l'insuffisant rénal sévère.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Dans le cas des antiémétiques, il convient de bien respecter les heures de prise avant la cure de chimiothérapie anticancéreuse ou de radiothérapie pour les nausées et vomissements liés à ces traitements, l'heure de prise des autres médicaments émetteurs, l'heure des repas pour tout épisode des nausées et vomissements ou encore l'heure du départ du voyage pour les maux de transports. Cela conditionne l'activité antiémétique de ces traitements. Les préparations des formes injectables devront être réalisées dans des conditions d'asepsie appropriées.

- **Sétrons**

Les formes lyophilisats oraux peuvent être absorbées avec ou sans eau. Les heures de prise des sétrons sont bien définies et doivent être prises en considération pour une efficacité maximale.

Ondansétron : La forme injectable comprend des ampoules de 2 et 4 mL dans du NaCl 0,9 % et eau ppi. La forme IV diluée est stable pendant 7 jours à + 25 °C ou à + 4 °C. Les solvants de dilution sont : NaCl 0,9 %, G 5 %, Mannitol 10 %, Ringer, NaCl 0,9 % + KCl 0,3 % et G5 % + KCl 0,3 %. Les contenants compatibles avec ces solutions sont constitués de chlorure de polyvinyle (poches et nécessaires à perfusion), polyéthylène, verre de type I. Les solutions bicarbonatées sont incompatibles.

Les autres médicaments pouvant être administrés en tubulure Y avec des concentrations d'ondansétron de 16 à 160 µg/mL (8 mg dans 500 à 50 mL) sont : le cisplatine (240 mg/500 mL), le 5FU (2,4 g/3 L ou 400 mg/500 mL), le carboplatine (90 mg/500 mL à 990 mg/100 mL), l'étoposide (72 mg/500 mL à 250 mg/L), le cyclophosphamide (100 mg à 1 g dans eau ppi), doxorubicine (10 à 100 mg dans eau ppi), ceftazidime (250 mg/2,5 mL à 2 g/10 mL).

Granisétron : 3 mg/mL à diluer dans 20 à 50 mL de solution compatible pour perfusion. Dilution dans 15 mL de solution pour les IV lentes. Les solutions compatibles sont : NaCl 0,9 %, NaCl 0,18 %, G4 %, G5 %, Hartmann, lactate de sodium, mannitol. La solution diluée est stable 24 heures à température ambiante après dilution.

Tropisétron : La forme injectable comprend des ampoules de 5 mL dans de l'eau ppi. Les solutions de perfusion compatibles avec le tropisétron sont : NaCl 0,9 %, G5 %, Mannitol 10 %, Ringer, KCl 0,3 % et lévulose 5 % aux concentra-

tions de 1 mg pour 20 mL. Les solutions sont compatibles avec les types de récipients habituels (verre, PVC).

Dolasétron : La forme injectable comprend des ampoules de 0,625 et 5 mL dans de l'eau ppi. Les solutions de perfusion compatibles avec le dolasétron sont : NaCl 0,9 %, G5 %, Mannitol 10 %, lactate de sodium, NaCl 0,18 % + G4 %. Les solutions sont compatibles avec le polypropylène. En cas d'administration d'un médicament au cours de la perfusion, il convient de rincer abondamment la tubulure car le dolasétron présente de nombreuses incompatibilités avec un certain nombre de médicaments, notamment avec la dexaméthasone.

- **Antagonistes dopaminergiques**

Il convient d'administrer les antagonistes dopaminergiques 15 min ou immédiatement avant les repas afin d'optimiser le délai d'action et l'efficacité. Les solutions injectables de métoclopramide doivent être conservées à l'abri de la lumière. Les solutions buvables et injectables de métopimazine doivent être conservées à l'abri de la lumière. Les suppositoires de métoclopramide et de métopimazine doivent être conservés à l'abri de la chaleur.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

Les nausées et vomissements doivent faire l'objet d'un diagnostic précis afin d'éviter que le traitement symptomatique ne masque des troubles graves. Un interrogatoire méticuleux et un examen clinique complet (fièvre, douleurs, présence de sang ou de bile, diarrhées associées ou non) doivent être réalisés avant tout traitement. Des examens radiologiques peuvent être associés. L'objectif est d'établir un traitement causal éventuellement associé à un traitement antiémétique. Le risque majeur des nausées et vomissements est l'instauration d'un état de déshydratation avec alcalose métabolique, hypochlorémie, hypokaliémie et insuffisance rénale fonctionnelle. Les populations à risque sont les personnes âgées, les nourrissons et enfants, les sujets dénutris et fragilisés. Il convient donc de palier à ces désordres s'ils existent.

- **Respect des contre-indications**

L'ensemble des antiémétiques tend à diminuer la vigilance des sujets. Il faut donc attirer l'attention des patients, notamment conducteurs de véhicules ou manipulateurs de véhicules, sur le risque de somnolence.

- **Sétrons**

Les contre-indications de ces médicaments sont l'hypersensibilité au médicament lui-même ou à l'un de ses constituants. Il existe un risque d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes 5-HT₃. Il est déconseillé de les utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement. Le tropisétron est à éviter chez l'enfant. La présence de lactose dans la forme orale d'ondansétron le contre-indique en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En cas d'hypertension artérielle préexistante, un surdosage en tropisetron peut induire des hallucinations et une élévation de la tension artérielle à traiter symptomatiquement. Les lyophilisats oraux sont contre-indiqués en cas de phénylcétonurie.

• Inhibiteur de la NK-1

La contre-indication est l'hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses excipients.

• Antinaupathiques

Les antinaupathiques présentent des contre-indications absolues liées à leurs propriétés anticholinergiques en cas de glaucome par fermeture de l'angle, de rétention urinaire liée à des troubles urétrorprostatiques. L'hypersensibilité aux antihistaminiques constitue aussi une contre-indication absolue. La scopolamine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, la diphenhydramine chez l'enfant de moins de 2 ans. L'alcool est une contre-indication relative de la scopolamine et l'allaitement pour les deux autres antinaupathiques. L'allaitement est déconseillé pendant ce type de traitement. Il convient de limiter les doses et les durées de prescription pendant la grossesse.

• Antagonistes dopaminergiques

Les contre-indications absolues du métoclopramide et de la dompéridone sont les cas où la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger (hémorragies gastro-intestinales, obstruction mécanique, perforation digestive) et chez les personnes ayant des antécédents de dyskinésies tardives aux neuroleptiques. Ce dernier cas est aussi contre-indiqué avec la prescription d'alizapride. Le métoclopramide et l'alizapride sont contre-indiqués en cas de phéochromocytome par risque d'accidents antihypertensifs graves liés aux effets antidopaminergiques. Chez les enfants de moins de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés pour éviter une fausse route. La dompéridone est contre-indiquée chez des patients présentant un prolactinome du fait de son action sur la sécrétion de la prolactine. La métopimazine est contre-indiquée en cas de glaucome à angle fermé, de

risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorprostatiques.

► Associations médicamenteuses à proscrire

• Sétrons

L'association du granisetron est déconseillée avec le phénobarbital du fait de son induction enzymatique hépatique.

• Inhibiteur de la NK-1

L'aprépitant est contre-indiqué avec les médicaments induisant des torsades de pointe. Des précautions d'emploi sont à envisager avec les inducteurs et les inhibiteurs des cytochromes 3A4 et 2C9.

• Antinaupathiques

L'association des antinaupathiques à l'alcool est déconseillée du fait d'un risque de majoration de l'effet sédatif des neuroleptiques. Leur association aux autres dépresseurs du SNC (antidépresseurs sédatifs, opiacés, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, méthadone) peut majorer la dépression centrale; elle est à prendre en compte. L'association avec l'atropine et les autres substances atropiniques est aussi à prendre en compte.

• Antagonistes dopaminergiques

L'association métoclopramide-lévodopa est contre-indiquée du fait de leur antagonisme réciproque. La dompéridone peut être associée aux agonistes dopaminergiques puisque ses effets centraux sont limités. Les boissons alcoolisées sont déconseillées pendant les traitements par métoclopramide, métopimazine et alizapride par majoration des effets sédatifs. Les neuroleptiques sont déconseillés avec l'alizapride du fait de leur action synergique au niveau central. Enfin, les associations du métoclopramide ou de la métopimazine avec les antihypertenseurs et les autres dépresseurs de SNC sont à prendre en compte du fait de risques respectivement d'hypotension orthostatique majorée et de dépression centrale majorée.

Tableau 15.2 Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée ».

Antémétiques	Médicaments autres	Niveau	Mécanisme	Remarques et conseils
sétrons granisetron	phénobarbital	AD	Sous-dosage en granisetron par induction de son métabolisme	Déconseillé
aprépitant	pimozide	CI	Surdosage en pimozide par inhibition de son métabolisme	À proscrire
antinaupathiques	alcool	AD	Majoration des effets sédatifs	Proscrire l'alcool
antagonistes dopaminergiques	alcool	AD	Majoration des effets sédatifs	Proscrire l'alcool
métoclopramide	lévodopa	CI	Antagonisme pharmacologique	À proscrire
alizapride	neuroleptiques	AD	Action synergique	Déconseillé

Prévention des effets indésirables

• Sétrons

Les sétrons présentent de rares cas d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, flushs, dyspnée, bronchospasme, hypotension, urticaire). Il existe un risque d'hypersensibilité croisée entre eux.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être immédiatement arrêté et ne doit pas être réintroduit chez le patient présentant ce type de réactions.

Ils présentent des effets indésirables communs : céphalées, bouffées de chaleur, flushs, hoquets, une rare élévation transitoire des transaminases, des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales ou constipation pouvant induire un iléus ou une occlusion intestinale surtout s'il existe un risque associé (ralentisseurs du transit, antécédents de chirurgie digestive).

QUE FAIRE ? Les effets de ce type doivent être surveillés régulièrement et le traitement peut être continué.

Des troubles tels que douleurs thoraciques, hypotension, troubles du rythme et bradycardie sont possibles.

QUE FAIRE ? Il s'agit de mise en garde. Sous ondansétron, il est préconisé de réaliser un bilan cardiovasculaire en cas de douleurs thoraciques ou syncopes. Sous tropisetron, la dose maximale conseillée chez le patient avec HTA non contrôlée est de 10 mg. Il faut surveiller ces fonctions et arrêter le traitement si l'état du sujet s'aggrave.

• Inhibiteur de la NK-1

Les effets les plus fréquents sont des hoquets, fatigue, céphalées, constipation, anorexie, élévation des ALAT, une sensation vertigineuse.

Plus rarement peuvent être observés une anémie, une prise de poids, une euphorie, une bradycardie, des nausées, un ulcère duodénal, une photosensibilité.

• Antinaupathiques

Tous les antinaupathiques présentent des effets atropiniques : sécheresse de la bouche, mydriase, rares troubles de la mémoire, occasionnellement une somnolence, une agitation, des vertiges, des hallucinations, des réactions cutanées localisées, une constipation, des troubles de la miction à type de rétention urinaire.

QUE FAIRE ? Il faut éviter des associations médicamenteuses majorant ces effets. Lors de l'apparition de ces effets indésirables, le traitement doit être interrompu.

Les autres effets des antinaupathiques hors scopolamine sont de type hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, tremblements, effets hématologiques (leucopénie, thrombopénie, neutropénie, anémie hémolytique), réactions d'hypersensibilité (érythème, œdème, purpura, urticaire, choc anaphylactique).

QUE FAIRE ? Lors de l'apparition de ces effets indésirables, au vu du rapport bénéfice/risques, le traitement doit être interrompu.

Les surdosages en scopolamine sont rares du fait de sa présentation galénique mais pour les autres, on peut observer des convulsions, des troubles de la conscience, un coma.

QUE FAIRE ? Le traitement doit bien évidemment être interrompu et le sujet doit être suivi tant sur le plan clinique que biologique.

Chez le sujet âgé, les antinaupathiques peuvent induire des états de confusion et/ou des hallucinations visuelles. Il faut utiliser la scopolamine avec prudence en cas de sténose du pylore, chez les sujets âgés présentant des troubles métaboliques ou une atteinte hépatique ou rénale et après un examen ophtalmologique en cas d'antécédents d'élévation de la pression intraoculaire. Les autres antinaupathiques doivent être utilisés avec prudence : 1) chez le sujet âgé présentant une sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation, une constipation chronique ou une éventuelle hypertrophie prostatique et, 2) dans les insuffisances hépatiques et/ou rénales sévères.

• Antagonistes dopaminergiques

Les antagonistes centraux (métoclopramide, métopimazine et alizapride) présentent des effets de type neurologique tels que sédation, somnolence, dyskinésies précoces, syndrome extrapyramidal, dyskinésies tardives. Les syndromes extrapyramidaux peuvent survenir particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune (dystonies aiguës, hypertonie généralisée). L'incidence de ces troubles est très faible sous dompéridone.

QUE FAIRE ? En cas d'apparition de tels symptômes, il convient d'arrêter le traitement.

Au niveau neurovégétatif, les antidopaminergiques centraux peuvent induire une hypotension orthostatique, une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles de l'accommodation, et une rétention urinaire. Des effets endocriniens peuvent être observés en cas de traitement par dompéridone, métopimazine ou alizapride à type d'élévation de la prolactinémie ce qui peut induire une gynécomastie, une galactorrhée, ou encore des troubles des règles.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être arrêté et un suivi clinique et biologique instauré.

En cas de surdosages sont observés une dépression du SNC, des crises dystoniques ou encore des troubles de la conscience.

QUE FAIRE ? L'agent d'intoxication doit être interrompu et le traitement est alors symptomatique.

Les solutions buvables de métoclopramide et métopimazine destinées aux enfants et nourrissons contiennent des sulfites qui peuvent induire ou aggraver des réactions anaphylactiques. Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les sujets épileptiques car la fréquence et l'intensité des crises risquent d'être augmentées. Pour les nausées et vomissements non induits par la chimiothérapie anticancéreuse, seule la forme solution buvable doit être utilisée chez l'enfant. La dompéridone

done doit être utilisée avec prudence chez l'insuffisant hépatique. L'allaitement est déconseillé pendant un traitement par dompéridone. La voie IV de métopimazine est déconseillée chez les sujets âgés (effets sédatifs, hypotension) et les sujets porteurs d'anomalies cardiovasculaires. Il convient de l'utiliser avec prudence chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique par risque de surdosage ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement. L'alizapride est déconseillé pendant la grossesse. Il ne faut pas dépasser une semaine de traitement par alizapride.

CONSEILS AU PATIENT

Règles d'hygiène de vie

Il ne faut pas négliger des épisodes de nausées et vomissements chez des patients à risque et avant tout mettre en œuvre le traitement spécifique, notamment chirurgical, seul traitement susceptible d'interrompre les vomissements. Le traitement purement symptomatique n'est souvent qu'un palliatif. En cas de vomissements abondants, l'objectif est d'éviter toute déshydratation. Sur le plan alimentaire, la diète hydrique est ici possible. Il convient de

limiter les aliments solides et de favoriser les boissons sucrées ou salées en évitant les boissons fortement gazeuses. Il faut privilégier les aliments froids ou tièdes moins odorants par rapport aux aliments chauds, éviter une alimentation lourde et grasse, privilégier plusieurs petits repas tout au long de la journée, manger lentement pour favoriser la digestion, encourager le repos après les repas, respirer de l'air frais. L'hydratation doit se faire par ingestion de petites quantités de ces solutions répétées souvent dans la journée. Alcool et tabac sont à proscrire.

Observance thérapeutique

En règle générale, l'observance des traitements symptomatiques des nausées et vomissements est bonne puisque le patient se sent mieux sous traitement. Il convient de bien insister sur les heures de prises par rapport aux cures de chimiothérapie, aux heures des repas ou encore aux heures de départ des voyages. En cas de vomissements et de rejets partiel ou total des traitements, il faut respecter les intervalles de prise avant une réadministration. En cas de vomissements abondants, des bilans biologiques répétés doivent être réalisés pour surveiller l'apparition d'une déshydratation.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Les nausées et vomissements sont le résultat de stimuli isolés ou multifactoriels. Au niveau du SNC, deux types de structures sont concernés : la zone chémoréceptrice (CTZ) dans l'*area postrema* qui établit de nombreuses afférences et efférences avec les structures sous-jacentes et le centre du vomissement qui reçoit des influx de la CTZ, du tractus gastro-intestinal, du système cardiovasculaire et de noyaux du système limbique. Ces structures centrales peuvent être activées par des stimuli du tractus gastro-intestinal (irritation, substances endogènes ou exogènes) et/ou des neurotransmetteurs qui circulent par voie sanguine.

Le diagnostic est purement clinique. Des analyses biologiques, microbiologiques et radiologiques sont envisagées pour définir les causes des nausées et vomissements et dépister et limiter les complications à type de troubles hydroélectrolytiques, respiratoires ou encore mécaniques.

Médicaments des nausées et vomissements : la thérapeutique des nausées et vomissements est basée principalement sur les sétrons, les antagonistes dopaminergiques ou encore les antihistaminiques H1. Les critères de choix sont fonction du type de nausées et vomissements.

Les sétrons sont les médicaments de choix des nausées et vomissements liés aux chimiothérapies anticancéreuses et à la radiothérapie moyennement à hautement émettantes. Ils présentent une bonne tolérance et une facilité d'emploi chez l'adulte et chez l'enfant. Dans les nausées et vomissements retardés chimio-induits et toute autre cause de vomissements, les antagonistes dopaminergiques sont préférentiellement utilisés. En cas de nausées et vomissements postopératoires, certains sétrons et antagonistes dopaminergiques sont intéressants. Les antinaupathiques sont les traitements de choix du mal des transports.

La posologie des antagonistes dopaminergiques sera réduite en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et ils seront utilisés

avec prudence en cas de grossesse ou d'allaitement. Les sétrons sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité qui peut être croisée. Le métoclopramide est contre-indiqué avec la lévodopa et l'alcool est déconseillé avec tous les antagonistes dopaminergiques. Leur association aux antihypertenseurs et autres dépresseurs du SNC est à prendre en compte.

Les sétrons exposent à de rares cas d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, flushs, dyspnée, bronchospasme, hypotension, urticaire) et des effets indésirables communs (céphalées, bouffées de chaleur, flushs, hoquets, rare élévation des transaminases, troubles gastro-intestinaux). Tous les antinaupathiques présentent des effets atropiniques : sécheresse de la bouche, mydriase, rares troubles de la mémoire, occasionnellement somnolence, agitation, vertiges, hallucinations, réactions cutanées localisées, constipation, troubles de la miction à type de rétention urinaire. Les antagonistes centraux (métoclopramide, métopimazine et alizapride) présentent des effets de type neurologique tels que sédation, somnolence, dyskinésies précoces, syndrome extrapyramidal, dyskinésies tardives, particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune. Ces troubles sont peu observés sous dompéridone. Les antidopaminergiques peuvent induire des effets neurovégétatifs (hypotension orthostatique, sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation et rétention urinaire) et des effets endocriniens (élévation de la prolactinémie, gynécomastie, galactorrhée ou troubles des règles).

Sur le plan alimentaire, il convient d'éviter les aliments solides et de favoriser les boissons salées ou sucrées en évitant les boissons fortement gazeuses. L'hydratation doit se faire par ingestion de petites quantités de ces solutions répétées souvent dans la journée. Alcool et tabac sont à proscrire.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : Vomissements postopératoires.

L'enfant Marie K., 6 ans et demi et pesant 27 kg, est hospitalisée en urgence pour des douleurs abdominales violentes. Elle ne possède aucun antécédent particulier. Une intervention en urgence est décidée pour permettre l'exérèse d'un appendice très inflammatoire sans signe de perforation. L'anesthésie générale a été de courte durée. La patiente revient dans sa chambre. Elle présente de nombreux vomissements.

QUESTIONS

1. Quelles peuvent être les causes de ces vomissements ?

2. Quels sont les risques induits par les vomissements chez cette enfant ?

- a) Déchirure tissulaire.
- b) Amaigrissement.
- c) Déshydratation.
- d) Alcalose métabolique.
- e) Acidose métabolique.
- f) Infection nosocomiale.

3. Quel traitement doit-on initier et à quel moment ?

- a) *Zophren* (ondansétron) : 2 Cp. lyocs toutes les 12 heures ;
- b) *Plitican* (alizapride) : 1 Cp. avant chaque repas ;
- c) *Primpéran* (métoclopramide) : 10 mL toutes les 12 heures ;
- d) *Anzemet* (dolasetron) : 1 Cp. le matin ;
- e) *Zophren* (ondansétron) : 1,9 mL toutes les 12 heures.

4. Quels conseils hygiénodétériques donnez-vous dans ce contexte ?

Au matin du troisième jour, la patiente se plaint de n'émettre toujours aucun gaz. Son abdomen est distendu et modérément douloureux. Au soir du troisième jour, son transit ne s'est toujours pas amélioré. L'abdomen est toujours ballonné. La température est à 38,3 °C.

5. Quelles peuvent être les hypothèses diagnostiques ?

L'examen clinique et l'imagerie montrent qu'il s'agit vraisemblablement de l'oubli d'une compresse au cours de l'intervention. Il est décidé de réintervenir.

6. Comment prendriez-vous en charge les vomissements de cette patiente pour cette nouvelle intervention ?

particulier l'oxyde nitreux, les anesthésiques intraveineux et la rachianesthésie), au type de la chirurgie (ici chirurgie abdominale), à la douleur, à l'hypoxie, à l'hypotension et la rétention de dioxyde de carbone, à certains traitements pré- ou postopératoires, à des facteurs psychogènes tels que l'anxiété, et le sexe (risque plus élevé chez la femme). Chez cette patiente, le poids et l'âge sont moins en faveur d'une sensibilité aux vomissements (enfant non obèse).

2. Les risques de ces vomissements postopératoires sont :

a) Une déchirure tissulaire est possible en cas de vomissements violents. Les sutures externes et internes des tissus sont fragiles pendant quelques jours. Ce risque est à prendre en compte chez cette enfant.

b), c) Cela est vrai chez des patients fragiles et dénutris ou si les vomissements durent plusieurs jours. Dans le cas de cette patiente, il y a peu de risque d'un amaigrissement ou d'une déshydratation car elle présente un état général très bon et qu'elle a reçu ou reçoit encore des solutés de perfusion tels que du G5 % (contenant ou non des médicaments tels que des antalgiques ou antibiotiques). Cependant une surveillance clinique et biologique est à réaliser.

d) Une alcalose métabolique est possible par perte d'acide chlorhydrique gastrique. Des bilans biologiques doivent être fréquemment réalisés pour surveiller l'équilibre hydroélectrolytique.

e), f) L'acidose métabolique et l'infection nosocomiale ne sont pas des risques liés aux vomissements.

3. a), c), e)

a) Le traitement par *Zophren* est l'un des deux traitements de choix dans ce cas. Il possède l'indication des vomissements postopératoires chez l'enfant à la posologie de 0,1 mg/kg/j. La posologie énoncée est celle des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. La posologie est donc à corriger soit 3 mg pour cette patiente. Il convient de favoriser la forme buvable chez l'enfant.

b) *Plitican* n'a pas d'AMM dans les vomissements postopératoires.

c) *Primpéran* est indiqué dans les vomissements postopératoires, chez l'enfant. La dose préconisée est correcte mais doit être administrée en 3 à 4 fois et non 2 prises par jour.

d) *Anzemet* n'est pas indiqué dans ce type de vomissements et reste exclusivement réservé à l'adulte.

e) Choix correct du médicament à la bonne posologie.

4. Les suites opératoires nécessitent des principes thérapeutiques : repos strict au lit le premier, mise au fauteuil le deuxième jour puis lever progressif. En fin de perfusions glucosées, il convient de débiter des boissons salées ou sucrées à petites gorgées, des antalgiques, une antibiothérapie postopératoire si forme compliquée surtout.

RÉPONSES

- 1. Les vomissements postopératoires peuvent être dus à l'agent anesthésique (tel que les substances inhalées en

5. Causes chirurgicales : hématome pariétal, abcès de paroi, abcès intrapéritonéal, péritonite secondaire généralisée, lâchage de suture.
Causes médicales : déshydratation intracellulaire, embolie pulmonaire, infection urinaire haute.
6. Au vu des vomissements déjà observés lors de la première intervention, prévoir ondansétron IV avec relais *per os* dès la fin de l'intervention.

Cas n° 2 : Vomissements d'origine

médicamenteuse. Un homme de 53 ans est hospitalisé pour des douleurs abdominales et une altération massive de l'état général avec amaigrissement de 10 kg en 3 mois. À l'examen clinique, on constate un poids de 60 kg pour une taille de 1,70 m ; une ascite abondante et une adénopathie sus-claviculaire gauche dure indolore et fixée. Il n'y a ni ictère, ni trouble du transit, ni dyspnée. Le liquide d'ascite riche en protéines, contient des placards de cellules néoplasiques évoquant un adénocarcinome. La radiographie et le scanner confirment le diagnostic d'adénocarcinome du corps du pancréas et des métastases hépatiques multiples. Malgré un traitement qui comporte *Aspégic* 1000, *Doliprane* 4 Cp./j, *Advil* 6 Cp./j et *Rohypnol* 1 Cp. à 2 mg le soir, le tableau clinique demeure dominé par des douleurs épigastriques térébrantes, transfixiantes, insomniantes et intolérables. Il est décidé de remplacer ce traitement par la morphine *per os*.

QUESTIONS

- Quelles sont les thérapeutiques à associer à la morphine *per os* pour limiter ses effets indésirables ?**
 - Des laxatifs non stimulants.
 - Des antidépresseurs tricycliques.
 - Des sédatifs.
 - Des antiémétiques.
 - Des diurétiques.
- Quel type de traitement doit-on privilégier ? Donnez la posologie adéquate.**
 - ScopodermTTS* scopolamine transdermique.
 - Priméran* métoclopramide comprimés.
 - Zophren* ondansétron comprimés.
 - Motilium* dompéridone solution buvable.
 - Kytril* granisétron injectable.
- Quels conseils donnez-vous au patient concernant l'administration ?**
 - Prise pendant les repas.
 - Prise avant les repas.
 - Prise après les repas.
 - Renouveler toutes les 4 heures.
 - Renouveler toutes les 6 heures.
- Quels conseils hygiénodététiques préconisez-vous ?**

5. **Quelle surveillance biologique est nécessaire pour cette prise en charge ?**

- Ionogramme.
- Bilan hématologique.
- Bilan hépatologique.
- Bilan rénal.
- Dosage du médicament.

6. **Quels sont les effets indésirables attendus avec les traitements retenus à la question 2 ?**

- Neurologiques.
- Hépatologiques.
- Hématologiques.
- Somnolence.
- Effets rénaux.

RÉPONSES

- a), d)** Les opiacés présentent des effets indésirables notamment de type constipation, nausées et vomissements et dépression respiratoire. Dans des cas de traitements antalgiques liés à des pathologies cancéreuses, il est indispensable d'associer la thérapie par opiacés à des laxatifs non stimulants et des antiémétiques. L'utilisation d'antidépresseurs ou de sédatifs peut être envisagée mais elle n'est pas liée aux effets secondaires des opiacés.
- b), d)** Les traitements à privilégier sont le métoclopramide *Priméran* à raison de 3 comprimés à 10 mg 3 fois par jour ou la dompéridone *Motilium* à raison de 4 cuillerées à café 3 fois par jour. La scopolamine est exclusivement réservée aux maux de transport et les sétrons ne sont pas envisagés dans cette indication.
- b), e)** Ces deux antagonistes dopaminergiques sont à prendre avant les repas, soit immédiatement pour le métoclopramide, soit 1/4 d'heure avant pour la dompéridone. Les prises doivent être renouvelées toutes les 8 heures avec un délai minimal de 6 heures entre chaque prise.
- Chez ce patient, il faut traiter l'anxiété et l'éventuelle dépression. Il doit boire beaucoup en petites quantités mais très fréquemment et les repas doivent être équilibrés et abondants du fait de sa pathologie cancéreuse (sans excès de graisses).
- a), c), d)** L'ionogramme est important en cas de vomissements abondants pour surveiller l'éventuelle apparition d'une déshydratation. Les bilans hépatique et rénal permettent de statuer sur ces fonctions pour une éventuelle adaptation des posologies des deux antagonistes dopaminergiques. Un bilan hématologique n'est pas nécessaire pendant ces traitements. Quant au dosage des médicaments, il n'est pas du tout justifié puisque la pharmacocinétique et la tolérance de ces produits ne s'y prêtent pas. D'autre part, il n'y a pas

besoin de vérifier l'efficacité *via* ces dosages ; la disparition des nausées et vomissements reste le meilleur marqueur.

6. a), d) Le métoclopramide présente des effets de type neurologique tels que sédation, somnolence, dyskinésies précoces, syndrome extrapyramidal, dyskinésies tardives. Les syndromes extrapyramidaux peuvent survenir particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune (dystonies aiguës, hypertonie généralisée). La dompéridone présente une incidence extrêmement faible de ce type de troubles. Au niveau neurovégéta-

tif, les antidopaminergiques centraux peuvent induire une hypotension orthostatique, une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles de l'accommodation et une rétention urinaire. Des effets endocriniens peuvent être observés en cas de traitement par dompéridone à type d'élévation de la prolactinémie ce qui peut induire une gynécomastie, une galactorrhée ou encore des troubles des règles. En cas de surdosages, sont observés une dépression du SNC, des crises dystoniques, des troubles de la conscience ; le traitement est alors symptomatique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BRIGGS G.G., FREEMAN R.K., YAFFE S.J. — *Drugs in pregnancy and lactation*. Edition 6. Williams and Wilkins, Baltimore, 2001.

FABLING J., GAN T., EL-MOALEM H. *et al.* — A randomized double-blinded comparison of ondansetron, droperidol, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *Anesth. Analg.*, 2000, 91, 358-361.

GADEBERGE P., GROZIER F. — *In : Concours médical internat gastroentérologie*. Servier. Format Utile, Paris, 1996.

JIAN R., MODIGLIANI R., LÉMANN M. *et al.* — *In : Hépatogastroentérologie*. Ellipses, Paris, 1995.

PAGE H., CURTIS C., SUTTER H. *et al.* — *In : Pharmacologie intégrée*. De Boeck Université, Paris, 1999.

SHORDERET G. — *In : Pharmacologie*. Frison Roche, Paris, 1996.

Dictionnaire Vidal — Édition 2007.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	310
Physiopathologie	310
Virus	310
Hépatites virales aiguës	310
Hépatites virales chroniques	312
Diagnostic	312
médicaments utilisés dans les hépatites virales	313
Traitement préventif	313
Traitement curatif	316
Traitement symptomatique	318
Critères de choix thérapeutique	318
Conduite pratique devant une hépatite virale	
aiguë	318
Traitement des hépatites virales chroniques ..	318
Référentiels de prise en charge de l'hépatite	
virale chronique B	318
Référentiels de prise en charge de l'hépatite	
virale chronique C	318
Prévention et vaccination	319
Prévention	319
Immunisation	320
Traitement en fonction du terrain	321
Chez l'insuffisant rénal	321
En cas de cirrhose	322
En cas de terrains immunodéprimés	322
Chez l'enfant	323
En cas de grossesse	323
En cas de transplantation hépatique	323
Accident d'exposition au sang (AES)	324
Cas général	324
Accidents d'exposition au sang VHC positif. . .	324
Optimisation thérapeutique	324
Optimisation posologique	324
Stratégie thérapeutique	324
Posologie et plan de prise	325
Adaptation posologique	326
Facteurs prédictifs de réponse au traitement ..	326
À l'interféron- α	326
À la vaccination contre l'hépatite B	326
Optimisation de l'administration	326
Interféron- α	326
Vaccins contre l'hépatite B	326
Prévention de l'iatro-pathologie	326
Prévention des risques majeurs	326
Prévention des effets indésirables	327
Conseils au patient	328
Conseils pour la prévention (hépatites virales) .	328
Conseils pour le traitement	328
Conseils hygiéno-diététiques	328
Conseils dispensés sur le plan des relations	
sexuelles, de la famille et de la vie sociale. . . .	328
CE QU'IL FAUT RETENIR	329
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	330
Références bibliographiques	331

16

Traitement des hépatites virales

Chapitre révisé pour cette édition par :

Marie-Christine Woronoff-Lemsi

*Professeur des universités pharmacie clinique,
pharmacien, praticien hospitalier,
département pharmacie, CHU de Besançon,
FranceUFR SMP,
Université de Franche-Comté*

Mehdi Medjoub

*Pharmacien assistant spécialiste,
département pharmacie, CHU de Besançon, France*

Rémy Contreras

*Interne, département pharmaceutique,
CHU de Besançon, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Marie-Christine Woronoff-Lemsi

*Professeur des universités pharmacie clinique,
pharmacien, praticien hospitalier,
CHU de Besançon, FranceUFR SMP,
Université de Franche-Comté*

Jean-Philippe Miguët

*Professeur des universités, praticien hospitalier,
hépatologie, CHU de Besançon, France*

GÉNÉRALITÉS

L'hépatite est une « inflammation du foie ». Elle est causée le plus souvent par des infections virales, mais également par des substances toxiques (alcool, etc.), certains médicaments, des maladies auto-immunes et des infections parasitaires ou bactériennes. La sévérité de l'hépatite dépend de l'étendue de la destruction des cellules hépatiques (hépatocytes). Elle se traduit par une perte de l'appétit, une couleur foncée des urines, une asthénie parfois accompagnée de fièvre. Le foie peut augmenter de volume et un ictère peut survenir. L'ictère résulte des dépôts de pigments biliaires dans la peau et les tissus conjonctifs.

Ce chapitre ne traitera que des hépatites virales.

PHYSIOPATHOLOGIE

Virus

Les virus des hépatites A, B, C, D et E appartiennent à des familles très différentes (tableau 16.1).

Les caractéristiques de ces virus sont maintenant connues et permettent de disposer de marqueurs sérologiques (Marcellin, 1997).

► Virus de l'hépatite A (VHA)

Le VHA est un virus à ARN simple brin. Il n'est pas directement cytopathogène pour le foie ; les lésions histologiques hépatiques semblent être dues à la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T cytotoxiques) vis-à-vis des cellules hépatiques infectées.

► Virus de l'hépatite B (VHB)

Le VHB est un virus à ADN dont le génome comporte 4 gènes S, C, P et X. Le gène S code pour 3 protéines qui portent l'antigénicité HBs. La région P code pour l'enzyme ADN-polymérase nécessaire à la réplication virale. Les produits du gène X semblent posséder des propriétés transactivatrices sur le génome viral et avoir un potentiel oncogénique qui interviendrait dans la genèse du carcinome hépatocellulaire (CHC). La région C code pour un polypeptide porteur de deux déterminants antigéniques HBc et HBe. Des mutations dans les régions pré-C sont à l'origine de l'apparition d'un phénotype muté du VHB. On distingue ainsi deux types de virus :

- VHB « sauvages » : lors de la multiplication virale, l'antigène HBe est détecté dans le sérum. Les traitements peuvent négativer l'antigène HBe et faire apparaître les anticorps anti-HBe en même temps que les transaminases se normalisent ;
- VHB mutants « pré-C » ou « pré-core » : lors de sa réplication ce mutant ne synthétise pas d'antigène HBe et les transaminases ne se normalisent pas. La fréquence de ces mutants est importante en France (60 %).

L'importance de la multiplication virale avant traitement est un facteur important de réponse au traitement. Le

meilleur marqueur de multiplication virale est la détection de l'ADN viral (ADN-VHB) dans le sérum.

► Virus de l'hépatite C (VHC)

La grande variabilité du génome du VHC, virus à ARN, a conduit au concept de génotypes du virus. Six génotypes différents sont distingués selon le degré d'homologie de leur ARN eux-mêmes subdivisés en un grand nombre de sous-types (identifiés par des lettres minuscules). La grande variabilité du VHC pourrait lui permettre d'échapper à la réponse immunitaire et ainsi favoriser le passage à la chronicité de l'infection et sa résistance au traitement. Les génotypes 1 et 4 font preuve d'une plus grande résistance au traitement que les génotypes 2 et 3. Il existe également des différences géographiques de répartition des génotypes du virus C. D'autre part chez un même malade, différentes populations virales peuvent coexister mais, en général, un génotype est dominant. Cette hétérogénéité génétique chez un même individu a conduit à la notion de quasi-espèces. En France, les génotypes les plus fréquents sont les types 1, 2 et 3.

► Virus de l'hépatite D (VHD)

Le VHD ou delta est un virus déficient à ARN qui dépend d'un virus « auxiliaire », le VHB, pour sa multiplication. Le génome code pour l'antigène delta. L'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène HBs. Cela implique que les anticorps anti-HBs sont protecteurs contre l'infection à virus delta. L'injection d'immunoglobulines (Ig) anti-HBs et la vaccination contre le virus B protègent contre l'infection par le virus D.

► Virus de l'hépatite E (VHE)

Les particules virales, avec une morphologie de Calcivirus, ont été mises en évidence en microscopie électronique dans les selles des malades. En France, les rares cas observés concernent habituellement des voyageurs revenant d'un pays d'endémie (Molinié, 1998).

► Virus de l'hépatite G (VHG)

Des études suggèrent que ce virus est peu pathogène et qu'il n'est pas impliqué dans la grande majorité des hépatites aiguës ou chroniques indéterminées, non-A, non-B, non-C (Marcellin, 1997).

Hépatites virales aiguës

► Hépatite aiguë A

La phase d'incubation, totalement silencieuse, est courte, de l'ordre de 4 semaines (en moyenne 15 à 50 jours), pendant lesquelles le virus va se répliquer dans le tube digestif puis gagner le foie.

En raison de l'excrétion fécale du virus, le mode de transmission est de type féco-oral à l'origine de contamination par contact direct, de personne à personne, ou indirect, par les aliments ou l'eau contaminés. Il est responsable de cas sporadiques et d'épidémies communautaires ou survenant dans des communautés fermées.

Tableau 16.1. Caractéristiques des virus des hépatites.

Virus des hépatites	A	B	C	D	E	GB	G
Famille	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroïde	Calcivirus	Flavivirus	Flavivirus
Taille (nm)	27	42	60	35	30		
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN défectif	ARN	ARN	ARN
Enveloppe	–	+(Ag HBs)	+	+(Ag HBs)	–	+	+
Découverte	1973	1965	1989	1977	1990	1995	1996
Modes de transmission majeurs	Féco-oral	Parentéral (sang, sécrétions génitales, salive)	Parentéral	Parentéral (sang, sécrétions génitales, salive)	Féco-orale	Parentéral ?	Parentéral ?
Durée de la virémie	Brève	Prolongée ou chronique	Prolongée ou chronique	Prolongée ou chronique	?	?	?
Taux forme fulminante*	1/10 000	1/1 000	1/10 000	1/10	1/5 (fin de grossesse)	Prévalence inconnue	Prévalence inconnue
Chronicité	Non	5 %-10 %	60 à 80 %	15 à 20 %	0 %	Prévalence inconnue	Prévalence inconnue

* Il s'agit des formes fulminantes parmi les formes symptomatiques (ictériques) de l'hépatite virale.

L'hépatite A est une infection aiguë d'évolution le plus souvent favorable (90 % des cas). Elle est exceptionnellement grave (forme fulminante) dans 1 cas sur 10 000 et ne devient jamais chronique.

Le diagnostic est affirmé par la présence de l'anticorps anti-VHA de type IgM. L'hépatite A peut être associée à une autre infection transmise par voie hydrique (salmonellose, hépatite E).

Le taux d'incidence de l'hépatite A en Europe a diminué au cours des dernières décennies. En France, en 2006, 1 313 cas ont été notifiés soit un taux d'incidence de 2,15/100 000 habitants.

► Hépatite aiguë B

Le VHB est un virus à réservoir humain. L'hépatite B est une maladie sexuellement transmissible (MST) mais il existe d'autres modes de contamination : percutané, sanguin, de la mère à l'enfant, nosocomial (tableau 16.2).

L'incubation est longue, de 6 semaines à 4 mois (en moyenne 3 mois).

L'hépatite aiguë B est rarement symptomatique L'hépatite aiguë B est grave (forme fulminante) dans 1 cas sur 1 000 et devient chronique dans moins de 10 % des cas. La persistance de l'antigène HBs plus de 6 mois définit le passage à la chronicité, et nécessite un bilan et éventuellement un traitement.

L'incidence est de 5 à 10/100 000 (3 000 à 6 000 nouveaux cas par an).

En France métropolitaine, la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs est estimée à 0,65 %. Cela correspond à environ 281 000 personnes adultes porteuses de l'Ag HBs. Ces chiffres sont significativement plus élevés dans les DOM-TOM, de l'ordre de 10 % en Afrique sub-saharienne et de 5 % en Afrique du Nord. Les co-infections rares par le virus D concernent 5 % des sujets porteurs du VHB.

Tableau 16.2. Les groupes à risque d'infection par le VHB.

Sujets transfusés ou ayant reçu des médicaments dérivés du sang avant 1991
Hémophiles
Patients hémodialysés
Toxicomanes par voie intraveineuse
Homosexuels masculins
Entourage familial d'un sujet porteur chronique
Enfants nés de mère antigène HBs positif
Séjours en institution
Personnel de santé
Sujets originaires d'une région hyperendémique (Afrique, Asie)

► Hépatite aiguë C

L'incubation est de l'ordre de 4 à 8 semaines (en moyenne 2 mois).

Les modes de transmission de l'hépatite C sont essentiellement l'usage de drogues par voie IV pour la toxicomanie, nosocomial, et, plus rare, de la mère à l'enfant et par relations sexuelles (tableau 16.3). La contamination post-transfusionnelle a fortement régressé en France. Dans 1/3 des cas, le mode de contamination est indéterminé mais il s'agit vraisemblablement de contamination nosocomiale. Elle est généralement asymptomatique (90 %). L'élévation du taux des transaminases est habituellement modérée. L'hépatite aiguë C n'est jamais grave. Sa gravité est liée au passage à la chronicité dans près de 80 % des cas (*International Consensus Conference, 1999*). La persistance de l'élévation du taux des transaminases et du virus

Tableau 16.3. **Mode de contamination par le virus de l'hépatite C** (Conférences de consensus, 1997, 1999).

Mode de contamination	Transmission
Accident d'exposition au sang : piqûre d'aiguille	Oui
Toxicomanes par voie intraveineuse ou par voie nasale, transitoires ou non	Oui
Personnes porteuses de tatouages ou de <i>piercing</i>	Oui
Sujets transfusés ou ayant reçu des médicaments dérivés du sang ou greffés avant 1991	Important avant 1991, très faible après
Hémophiles, patients hémodialysés	Possible
Endoscopie digestive	Possible
Cathétérisme vasculaire	Possible
Grossesse	Possible Virémie VHC+ Co-infection VHC-VIH
Relation sexuelle	Possible
Intrafamilial (non sexuel)	Possible Objets de toilette Objets souillés par du sang

plus de 6 mois définit le passage à la chronicité et nécessite un bilan et éventuellement un traitement.

La prévalence est à environ 1 % de la population générale en France (500 000 à 600 000 patients touchés dont 80 % porteurs du virus) et jusqu'à 4 à 5 % dans certaines populations de sujets hospitalisés.

► Hépatite aiguë D

Le virus delta est responsable d'hépatite aiguë, de co-infection (infection simultanée B et delta) et de surinfection (infection delta chez un porteur chronique du virus B). L'infection grave est fréquente dans le cas de la co-infection. Une évolution vers l'hépatite chronique delta est généralement observée (95 %) dans le cas de surinfection.

► Hépatite aiguë E

L'hépatite aiguë E est très rare en Occident où elle touche exclusivement les voyageurs de retour de régions d'endémie (Asie, Amérique du Sud, Afrique du Nord-Algérie). L'incubation est de l'ordre de 2 à 3 semaines. Elle est habituellement bénigne mais elle peut être (rarement) grave, ces formes graves touchant plus particulièrement la femme enceinte pour des raisons inconnues. L'hépatite E ne devient jamais chronique.

L'infection est très rare en France, de l'ordre de 50 à 100 cas par an.

Hépatites virales chroniques

En France, les infections par les virus B, C et D sont responsables de plus de 90 % des formes chroniques. L'hépatite virale chronique est définie biologiquement par la persistance d'une élévation du taux des transaminases (ASAT, ALAT) plus de 6 mois après une hépatite virale aiguë. Cependant les épisodes aigus sont le plus souvent asymptomatiques. L'hépatite virale chronique est, en général, une découverte tardive et fortuite.

L'hépatite chronique est définie histologiquement par l'existence de lésions hépatiques associant une nécrose hépatocytaire et un infiltrat inflammatoire. Les hépatites chroniques actives peuvent évoluer vers la cirrhose. Les cirrhoses dues aux hépatites chroniques virales représentent un risque majeur de survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Le diagnostic précoce des hépatites virales chroniques est important dans l'issue du traitement. Au total, le diagnostic d'hépatite chronique virale est suspecté sur la constatation d'une sérologie virale positive associée à une élévation prolongée du taux des transaminases. Le diagnostic ne peut être affirmé que par la biopsie hépatique qui doit être systématique devant une élévation des transaminases persistant plus de 6 mois, associée à un marqueur viral de réplication.

DIAGNOSTIC

(ANDEM, 1996 ; Conférences de consensus, 1995, 1999 ; Marcellin 1997 ; Pawlotsky 2002)

► Diagnostic d'une hépatite virale aiguë

Le diagnostic d'hépatite virale aiguë est facilement évoqué devant l'apparition d'un ictère. Cependant ces formes ictériques représentent moins de 10 % des cas et une hépatite virale aiguë doit être recherchée systématiquement devant un certain nombre de symptômes, parfois trompeurs : syndrome grippal, asthénie, troubles digestifs, prurit, urticaire, arthralgies, etc.

Les éléments du diagnostic d'une hépatite virale aiguë sont les suivants :

- la notion de contagé ;
- le dosage des transaminases (souvent très élevées de 10 à 100 fois la normale) ;
- la disparition de la fièvre lors de l'apparition de l'ictère ;

– les recherches sérologiques simples :

- IgM anti-VHA,
- Ag HBs,
- IgM anti-HBc,
- anti-VHC.

• Hépatite virale A

Le diagnostic d'une hépatite virale aiguë A repose sur la positivité des IgM anti-VHA. La recherche des anticorps totaux anti-VHA n'est pas utile dans le diagnostic des hépatites aiguës virales A ; elle n'a qu'un intérêt épidémiologique. En novembre 2005, l'hépatite A est redevenue une maladie à déclaration obligatoire.

Il n'existe pas d'hépatite chronique A ; il n'y a donc pas lieu de proposer une recherche des Ac anti-VHA devant une élévation prolongée des transaminases. La présence dans le sang des seuls Ac anti-VHA de type IgG signe une immunité ancienne (naturelle ou vaccinale).

Il est recommandé de rechercher les Ac totaux anti-VHA avant de vacciner un sujet âgé de plus de 30 ans. Il est inutile de contrôler l'immunisation postvaccinale par un dosage des Ac totaux anti-VHA si la vaccination a été correctement effectuée.

• Hépatite virale B

Une élévation chronique des transaminases doit faire rechercher une hépatite B par la détection de l'Ag HBs.

Le diagnostic d'hépatite aiguë B repose sur la détection de l'Ag HBs et des IgM anti-HBc. Les recherches de l'Ag HBe, des Ac anti-HBe ou anti-HBs et de l'ADN du virus de l'hépatite B sont généralement inutiles pour poser le diagnostic d'hépatite aiguë virale B. L'hépatite aiguë B symptomatique est une maladie à déclaration obligatoire. Lors d'une suspicion d'hépatite chronique virale en première intention, l'Ag HBs sera recherché et contrôlé en cas de positivité. Chez un sujet porteur chronique de l'Ag HBs, il faut rechercher l'Ag HBe, les Ac anti-HBe et l'ADN du VHB. La surveillance de l'hépatite chronique virale B repose sur les transaminases.

Le dépistage de l'Ag HBs fait partie du bilan systématiquement proposé à toute femme enceinte après le sixième mois.

• Hépatite virale C

Une élévation chronique des transaminases doit faire rechercher une hépatite C par la détection des Ac anti-VHC qui seront contrôlés en cas de positivité.

Il s'agit de techniques immunoenzymatiques (ELISA) par des tests de 3^e génération. Ces tests permettent le diagnostic préliminaire et le dépistage.

Les tests de détection qualitative de l'ARN du VHC sérique sont réalisés soit avec la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) soit sur la *Transcription-Mediated Amplification* (TMA). Ils permettent de confirmer la virémie et d'évaluer l'efficacité du traitement en cours ou à son issue.

La mesure de la charge virale est également réalisée à l'aide de ces deux tests.

Les tests de détermination du génotype viral sont réalisés lors du bilan pré-thérapeutique par biologie moléculaire.

► Diagnostic d'une hépatite virale chronique

Au total, le diagnostic d'hépatite virale chronique est suspecté sur la constatation d'une sérologie virale positive associée à une élévation prolongée du taux des transaminases. Le diagnostic ne peut être affirmé que par la biopsie hépatique (BH) qui doit être systématique devant une élévation du taux des transaminases persistant plus de 6 mois. La BH avec établissement du score Métavir permet l'évaluation des lésions histologiques (l'activité nécrotico-inflammatoire A, de A0 à A3 et la fibrose F, de F0 à F4). Dans certains cas, la BH peut être remplacée par le *Fibrotest* pour évaluer le degré de fibrose hépatique. Le *Fibrotest* ou *Actitest* correspond à un index de fibrose qui combine le dosage sanguin de 5 marqueurs indirects de fibrose (alpha2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT), avec un ajustement selon l'âge et le sexe de la personne.

MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES HÉPATITES VIRALES

Parmi les traitements préventifs des hépatites virales, des vaccins sont disponibles pour les hépatites A et B, ainsi que des immunoglobulines spécifiques anti-HBs pour l'hépatite B (tableau 16.4).

Deux familles de médicaments sont utilisées dans le traitement des hépatites virales chroniques B et C : les interférons- $\alpha 2$, dont les formes pégylées, et les analogues nucléos(t)idiques antiviraux (tableau 16.5).

Traitement préventif

► Hépatite virale A

Havrix nourrisson enfant adulte, *Avaxim* adulte *Twinrix* (+HBV), *Tyavax* (+typhoïde) (Thériaque).

Les vaccins contre l'hépatite A sont préparés à partir du virus A cultivé sur cellules d'origine humaine, purifié et inactivé. En l'absence d'une référence standardisée internationale, le contenu antigénique est exprimé à l'aide d'une référence du laboratoire. Ces vaccins confèrent une immunité contre le VHA en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-VHA. On observe une réponse chez 99 % des sujets vaccinés.

Après injection d'une dose, l'immunité persiste pendant plus d'un an. Une injection de rappel doit être effectuée 6 à 12 mois après la première injection.

Cette vaccination est recommandée :

1. aux sujets non immunisés (absence d'anticorps IgG anti-VHA) ayant un risque d'exposition au VHA. Il s'agit essentiellement des adultes voyageant dans des régions de forte endémie (pays en développement) et des militaires. La vaccination hépatite A est également recommandée, depuis avril 1998, pour les enfants de plus d'un an voyageant en zone d'endémie ;
2. pour les adultes exposés professionnellement à un risque de contamination : personnels de crèche, d'inter-

Tableau 16.4. Vaccins et traitement préventif (Thériaque).

Spécialités	Types	Souches	Laboratoires/statuts	Formes galéniques	Dosages
Vaccins					
Vaccins contre l'hépatite A					
Avaxim	Inactivé	GBM cultivée sur humaines MRC5	Sanofi Pasteur MSD/AMM	Seringue	160 U/0,5 mL
Havrix	Inactivé	HM175 sUr MRC5	GlaxoSmithKline/AMM	Seringue	1 440 U/1 mL
				Seringue	720 U/0,5 mL
Vaccins contre l'hépatite B					
EngerixB	Recombinant	Sur levure	GlaxoSmithKline/AMM	Seringue	0,01 mg/0,5 mL
				Seringue	0,02 mg/1 mL
HBvaxPro	Recombinant	Sur levure	Sanofi Pasteur MSD/AMM	Flacon	0,005 mg/0,05 mL
				Flacon	0,01 mg/1 mL
				Flacon	0,04 mg/mL
Fendrix	Recombinant avec adjuvant	Sur levure	GlaxoSmithKline/AMM	Seringue	0,02 mg/0,5 mL
GenHevacB Pasteur	Recombinant	Sur eucaryotes (CHO)	Sanofi Pasteur MSD/AMM	Seringue	0,02 mg/0,5 mL
Vaccins contre l'hépatite A et contre l'hépatite B					
Twinrix Adultes	Associé		GlaxoSmithKline/AMM	Flacon	0,020 µg/1 mL
				Seringue	0,020 µg/1 mL
Twinrix Enfants				Seringue	0,010 µg/0,5 mL
Vaccins contre l'hépatite A et contre la typhoïde					
Tyavax	Associé		Sanofi Pasteur MSD/AMM	Seringue	160 U – 0,025 mg/1 mL
Vaccin hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et l'Haemophilus influenzae type b					
Infanrixhexa	Associé		GlaxoSmithKline/AMM	Seringue	0,5 mL
Immunoglobulines spécifiques					
Ig humaine de l'hépatite B LFB	Médicament dérivé du sang	Par fractionnement du plasma humain	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)/ATU de cohorte	Seringue (IM)	100 UI/1 mL
IVHEBEX			Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)/AMM (IV)	Flacon poudre (IV)	5 000 UI -100 mL

nat, des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnels de traitements des eaux usées, impliqués dans la préparation de la restauration collective ;

3. aux adultes exposés à des risques particuliers : patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment due au VHC ou à une consommation excessive d'alcool), homosexuels masculins.

► Hépatite virale B

• Vaccination (immunisation active)

Engerix, *HBVaxPro*, *GenHevac B Pasteur*, *Fendrix* & *Twinrix* (+VHA), *Infanrix hexa* (vaccin hexavalent) (Thériaque). Ce sont des vaccins recombinants. Dans le cadre du programme global pour les vaccins et l'immunisation (GPV), l'OMS recommande à tous les gouvernements de la planète la vaccination des nouveau-nés afin d'obtenir une réduction

Tableau 16.5. Médicaments du traitement des hépatites chroniques virales (Thériaque, RCP).

Principes actifs	Noms commerciaux	Laboratoires/statuts	Formes galéniques	Dosages
Interférons				
Interféron- α 2a	Roféron	Produits Roche/AMM	Solution injectable	Flacon à 3-4-5-6-9-18 MUI
			Lyophilisat et solution usage parentéral	Flacon multidose à 18 MUI
	Laroféron	Produits Roche/AMM	Solution injectable	Flacon 3 MUI/mL
Peginterféron- α 2a	Pegasys	Produits Roche/AMM	Solution injectable	Seringue 0,5 mL à 135 et 180 μ g
Interféron- α 2b	Introna	Schering-Plough/AMM	Lyophilisat	Flacon à 1-3-5-10-18-30 MUI
			Solution injectable	10 MUI FI 2 mL 25 MUI FI de 5 mL
				Stylo prérempli 18, 30, 60 MUI
	Viraféron	Schering-Plough/AMM	Solution injectable	Flacon 3 MUI/0,5 mL Stylo prérempli
				Stylo prérempli à 18 MUI/1,2 mL
Peginterféron- α 2b	Viraféronpeg	Schering-Plough/AMM	Solution injectable	Stylo de 0,5 mL à 50, 80 100, 120, 150 μ g
Antiviraux				
Ribavirine	Rebetol	Schering-Plough/AMM	Gélule <i>per os</i>	200 mg
	Copegus	Produits Roche/AMM	Comprimé pelliculé <i>per os</i>	200 mg
Lamivudine	Zeffix	Glaxo/AMM	Comprimé nu	100 mg
			Solution buvable	5 mg/mL
Adéfovir	Hepsera	Gilead/AMM	Comprimé	10 mg
Entécavir	Baraclude	BristolMyers Squibb/AMM	Comprimé pelliculé	0,5-1 mg
			Solution buvable	0,05 mg/mL

de 80 % de l'incidence du VHB chez les enfants. De plus l'OMS incite les pays industrialisés à vacciner les adolescents, pour prévenir les transmissions par voie sexuelle.

Recommandations générales

(CTV et CSHPF 2002, révisées en 2004)

La vaccination hépatite B est recommandée pour les enfants avant 13 ans, en privilégiant la vaccination des nourrissons, les groupes à risque et obligatoire pour les professions soumises à l'art. L3111-4 du code de la santé publique.

Deux schémas vaccinaux existent :

1. en 3 injections (2 injections à 1 mois d'intervalle, la troisième 6 mois après la première) ;
2. en 4 injections (3 injections à 1 mois d'intervalle, la quatrième 1 an après la première). Ce dernier schéma est celui appliqué aux personnes à risques professionnels et pour des indications particulières.

Un rappel tous les 5 ans ne reste actuellement recommandé que dans le cas de ces risques particuliers ou de situations professionnelles à risque.

Le comité technique des vaccinations recommande le schéma en trois doses (schéma 0-1-6 ou 12) et ne recom-

mande plus de rappels systématiques à l'exception des insuffisants rénaux chroniques dialysés.

• Immunisation passive : immunoglobulines anti-HBs

Deux médicaments sont actuellement mis à disposition en France :

- un médicament avec AMM contenant des immunoglobulines anti-hépatite B humaines administrables par voie intraveineuse (IV) appelé IVheBex. Cette préparation présente une activité anticorps dirigée contre l'antigène de surface des virus de l'hépatite B (5 000 UI d'Ac anti-HBs). Elle présente les mêmes caractéristiques que les anticorps anti-HBs physiologiques. Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs par voie IV sont indiquées dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B. La vaccination contre l'hépatite B doit être associée ;
- un médicament sous ATU de cohorte contenant des immunoglobulines humaines de l'hépatite B administrables par voie intramusculaire (IM).

Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs par voie IM sont indiquées :

1. dans la prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né dont la mère est porteuse du virus ;
2. en immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodialysés, avant immunisation complète par vaccination ou en l'absence d'efficacité de celle-ci ;
3. dans la prévention de l'hépatite B en cas de contamination de personnel médical ou de conjoint de sujet porteur de l'hépatite B.

► Association de vaccins contre les hépatites A et B

Twinrix (Thériaque) (tableau 16.4) : c'est un vaccin combiné obtenu par mélange de préparations, d'une part du virus de l'hépatite A purifié et inactivé, d'autre part de l'antigène de surface de l'hépatite B purifié (Ag HBs) adsorbés séparément sur de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium.

Le virus de l'hépatite A est cultivé sur cellules humaines diploïdes MRC5 et l'Ag HBs est produit par culture sur levures génétiquement modifiées dans un milieu sélectif. Une dose de 1 mL contient au minimum 720 unités ELISA de virus HA inactivé et 0,02 mg d'antigène protéique recombinant (Ag HBs).

Habituellement, le schéma recommandé comprend trois doses à J 0, J 30 et J 180.

D'autres vaccins associés existent : *Tyavax*, contre l'hépatite A et la typhoïde et *InfanrixHexa*, vaccin hexavalent en particulier contre les hépatites A et B.

Traitement curatif

► Interféron- α

(Baseggio, 1998 ; Saracco, 1997 ; Thériaque, 2007.)

Les interférons utilisés en thérapeutique sont des protéines recombinantes. L'interféron- α (IFN- α) est principalement produit par les lymphocytes B et les monocytes. La production spontanée de cette cytokine est relativement réduite ; en revanche, en réponse à différents stimuli, cette sécrétion devient plus importante.

Les IFN- α confèrent aux cellules qui leur sont réceptives un état de résistance aux infections virales. Les IFN- α ont un effet antiprolifératif direct par stimulation de cellules impliquées dans l'immunité antitumorale telle que les cellules NK (*natural killer*), Lak (*lymphokine activated killer*) et TIL (*tumor infiltrated lymphocyte*).

Le traitement par interféron α pour objectif de freiner ou stopper la multiplication virale pour arrêter l'activité de l'hépatite chronique et d'éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

• Propriétés et mécanisme d'action

L'interféron- α a trois propriétés : antivirale, antitumorale et immunomodulatrice, mais les deux premières sont plus marquées. Il aurait aussi un rôle antifibrosant.

Hépatite chronique à virus B

Le traitement par IFN- α permet d'obtenir un arrêt de la réplication virale et une rémission de l'hépatite chronique dans environ un tiers des cas. L'IFN- α agirait par deux mécanismes, d'une part par effet immunomodulateur et d'autre part par action antivirale (par inhibition de la synthèse protéique virale).

Hépatite chronique à virus C

L'effet de l'IFN- α est rapide, en cas de réponse, avec normalisation du taux des transaminases dès le premier mois de traitement. L'IFN- α agit essentiellement par son effet antiviral et immunomodulateur.

L'IFN- α ne permet d'obtenir une réponse biochimique à long terme que dans 35 % des cas d'hépatite C, avec des variations de 10 à 50 % selon les séries (variations liées aux génotypes du VHC). La potentialisation de l'efficacité de l'IFN- α par son association à d'autres médicaments s'avère nécessaire. La conjugaison à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) améliore son efficacité.

Hépatite chronique D

Seul l'IFN- α semble avoir une certaine efficacité dans le traitement de l'hépatite chronique delta ; mais la réponse est inconstante, souvent partielle et transitoire. Pour obtenir une réponse complète sans rechute, il faut utiliser une dose élevée d'IFN- α (9 à 10 millions d'unités trois fois par semaine) pendant au moins un an.

• Pharmacocinétique

Administrées par voie sous-cutanée, les concentrations sériques des IFN- α varient beaucoup d'un individu à l'autre. La biodisponibilité après administration sous-cutanée ou IM est de 80 %. La demi-vie d'élimination de l'IFN- α est en moyenne de 4 heures et l'élimination se fait par le rein sous forme d'acides aminés libres. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires.

La pégylation diminue la clairance rénale et entraîne une multiplication par 10 de la demi-vie d'élimination (40 h).

► Ribavirine

C'est un analogue de la guanosine. Cette molécule à large spectre d'action antivirale a été utilisée principalement dans le traitement de la bronchiolite du virus respiratoire syncytial et essayé dans l'infection VIH : 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Morse, 1993 ; Kucers, 1997 ; USP DI ; Thériaque, 2007).

• Propriétés et mécanisme d'action

Cet analogue nucléosidique ayant des propriétés antivirales est utilisé en association avec l'IFN- α pégylé (IFN PEG) dans le traitement de l'hépatite chronique à virus C. Plusieurs arguments sont en faveur d'une association IFN-ribavirine :

1. cet analogue nucléosidique a une efficacité antivirale qui s'exerce sur des virus à ADN et surtout à ARN ;

2. au cours de l'hépatite chronique virale C, la ribavirine administrée seule permet d'obtenir une diminution des transaminases mais n'entraîne ni baisse de l'ARN du VHC ni amélioration histologique significative ;

3. ses mécanismes d'action potentiels vis-à-vis du VHC pourraient être complémentaires de ceux de l'IFN- α .

Ainsi, son action antivirale reste incertaine et consisterait en une inhibition de l'ARN-polymérase ARN-dépendante alors que l'interféron agit au niveau de la stabilité des ARN et de l'efficacité de la traduction en protéines. En outre, comme l'IFN- α , la ribavirine exercerait surtout une activité immunomodulatrice. Cette association est retenue comme le traitement optimal par la dernière conférence de consensus de février 1999.

• Pharmacocinétique

La biodisponibilité après absorption orale d'une dose unique est de 32 à 45 %. La demi-vie d'élimination varie de 27 à 61 heures et l'excrétion se fait par voie rénale à 35 à 39 %.

► Lamivudine

La lamivudine est un analogue didéoxy de la cytidine et appartient à la classe des analogues nucléosidiques. C'est l'énantiomère (–) de la 2',3'-didéoxy-3'-thiacytidine. Il inhibe la réplication du VIH et a une action antivirale contre le VHB (Morse, 1993 ; Thériaque, 2002).

• Propriétés et mécanisme d'action

Le principal mode d'action s'effectue par son métabolite actif la lamivudine 5'-triphosphate qui inhibe la transcriptase inverse et l'ADN-polymérase virales. Les études montrent que la lamivudine administrée 4 à 12 semaines a permis la clairance de l'HBV-DNA chez 100 % des patients, mais que les rémissions prolongées ne s'observent que dans 19 % des cas et que l'usage prolongé peut favoriser l'émergence de mutants très résistants.

• Pharmacocinétique

La lamivudine est rapidement absorbée par voie orale et les concentrations sériques maximales (C_{max}) sont atteintes en environ 1 heure (T_{max}). L'administration de lamivudine au cours d'un repas entraîne un allongement de la valeur du T_{max} et une diminution de la valeur de la C_{max}. La biodisponibilité est de 80 à 85 %. L'élimination est essentiellement rénale, à 70 %, sous forme inchangée. La lamivudine a une demi-vie d'élimination de 5 à 7 heures. La demi-vie du métabolite actif, le dérivé triphosphate, dans les cellules infectées est de 10 à 15 heures. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses est faible en raison de son métabolisme hépatique limité (5-10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

► Adéfovir dipivoxil

L'adéfovir et sa prodrogue, l'adéfovir dipivoxil, appartiennent à la famille des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse. Ces molécules, phosphonates de nucléotides acycliques, sont monophosphorylées, réduisant ainsi le phénomène de résistance d'origine cellulaire lié à une phosphorylation insuffisante (RCP, Thériaque, 2007).

• Propriétés et mécanisme d'action

La forme active diphosphorylée de l'adéfovir est un inhibiteur des virus à ADN ainsi que des rétrovirus. Il inhibe l'action des ADN-polymérase et des transcriptases inverses par inhibition compétitive avec la désoxyadénosine triphosphate et par un mécanisme de terminaison de synthèse de la chaîne d'ADN du VHB. L'utilisation du dérivé estérifié, l'adéfovir dipivoxil, augmente la biodisponibilité orale ainsi que l'efficacité du transport intracellulaire. La néphropathie tubulaire rénale est le principal effet toxique dose-limitant associé à l'administration d'adéfovir dipivoxil.

• Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale de l'adéfovir à partir de l'adéfovir dipivoxil 10 mg est de 59 %. Après administration orale d'une dose unique de 10 mg d'adéfovir dipivoxil à des patients atteints d'hépatite B chronique, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte après une durée médiane (extrêmes) de 1,75 h (0,58-4 h). L'exposition systémique à l'adéfovir n'a pas été affectée lorsque la dose de 10 mg d'adéfovir dipivoxil a été prise avec un repas riche en graisses. Le T_{max} a été retardé de 2 heures. L'adéfovir est éliminé par voie rénale, par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Après administration répétée de 10 mg d'adéfovir dipivoxil, 45 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines des 24 heures sous forme d'adéfovir.

► Entécavir

L'entécavir est un analogue nucléosidique de la guanosine ayant une activité inhibitrice sur la polymérase du VHB (RCP, Thériaque, 2007).

• Propriétés et mécanisme d'action

Après phosphorylation en forme triphosphate active, l'entécavir triphosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase virale :

- amorce des polymérase du VHB ;
- transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager pré-génomique ;
- et synthèse du brin positif d'ADN du VHB.

• Pharmacocinétique

L'entécavir est rapidement absorbé et les pics plasmatiques sont atteints entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. Sur la base de l'excrétion urinaire du produit sous forme inchangée, la biodisponibilité a été estimée à au moins 70 %. Il existe une augmentation dose-dépendante des valeurs de la C_{max} et de l'ASC suite à des doses multiples comprises entre 0,1 et 1 mg. L'état d'équilibre est atteint entre 6 et 10 jours après une administration journalière avec double accumulation. Le comprimé et la solution buvable sont bioéquivalents chez les sujets sains ; c'est pourquoi les deux formes peuvent être utilisées indifféremment. L'entécavir est principalement éliminé par le rein et retrouvé sous forme inchangée dans les urines à l'état d'équilibre à environ 75 % de la dose.

Traitement symptomatique

Aucune étude n'a montré l'intérêt du régime alimentaire et du repos dans l'hépatite aiguë à sa phase ictérique. La

seule thérapeutique consiste à proscrire tout médicament pendant la durée de l'ictère.

Les critères de choix thérapeutiques reposent tout à la fois sur l'efficacité et la tolérance des traitements (tableau 16.6).

Tableau 16.6. Stratégies thérapeutiques.

	Hépatites						
	A	B	C	D	E	G	GB
Traitement curatif							
Phase aiguë	Non	Non	IFN- α	IFN- α	Non*	Non	Non
Phase chronique	Non	IFN- α ou analogues nucléos(t)idiques antiviraux	ou IFN PEG $\pm$ ribavirine	IFN- α	Non	Non	Non
Traitement préventif							
Vaccins	Oui	Oui	Non	Oui**	Non	Non	Non
Immunoglobulines	Non	IVHEBEX	Non	Non	Non	Non	Non

* Traitement symptomatique chez la femme enceinte.

** Vaccin anti-VHB.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

CONDUITE PRATIQUE DEVANT UNE HÉPATITE VIRALE AIGÜE

L'hépatite virale aiguë est le plus souvent bénigne. Il n'y a pas de traitement spécifique (Marcellin, 1997) (figure 16.1). Le traitement par interféron n'est justifié que dans le cas de l'hépatite aiguë C en regard du risque très élevé de passage à la chronicité.

Il faut, au contraire, éviter au maximum tout traitement car le métabolisme hépatique des médicaments peut être fortement diminué et leur toxicité ainsi être fortement augmentée. Le traitement reste symptomatique en cas de manifestations cliniques.

Des mesures d'hygiène simples doivent être conseillées pour éviter la contamination de l'entourage (surtout pour les hépatites A et E, à transmission oro-fécale).

Dans les formes fulminantes ou subfulminantes, la transplantation hépatique connaît des indications identiques à celles posées pour les hépatites A. Le taux du facteur V (diminué) et l'âge du patient sont les seuls facteurs prédictifs de mortalité. Ainsi, il est fondamental de ne pas administrer des facteurs de coagulation avant la décision de transplantation hépatique.

TRAITEMENT DES HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES

Le traitement a pour objectif d'arrêter la multiplication virale pour arrêter l'activité de l'hépatite chronique et d'éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Il est donc logique de traiter l'hépatite virale chronique à un stade précoce et en tout cas avant le stade

de cirrhose ; seule la biopsie hépatique permet de préciser le degré d'activité de l'hépatite chronique et l'indication du traitement par interféron- α .

Référentiels de prise en charge de l'hépatite virale chronique B

(HAS, 2006 ; AASLD, 2007)

Les indications thérapeutiques concernent tous les patients présentant une hépatite chronique avec activité inflammatoire et/ou fibrose significative. Il n'y a pas d'indication à traiter les patients immunotolérants ou les porteurs inactifs du VHB.

Les objectifs du traitement sont de :

- diminuer l'ADN du VHB en dessous de 100 000 copies/mL pour l'hépatite chronique Ag HBe positif, en dessous de 10 000 copies/mL pour l'hépatite chronique Ag HBe négatif ;
- normaliser les transaminases et stabiliser les lésions histologiques ;
- obtenir d'une séroconversion HBe si hépatite Ag HBe positif, et (plus rare) d'une séroconversion HBs.

Les figures 16.2 et 16.3 détaillent la conduite à tenir en cas d'hépatite chronique à virus B pour le diagnostic, le traitement et la surveillance.

Référentiels de prise en charge de l'hépatite virale chronique C

(Conférences de consensus, 1999, 2002 ; HAS, 2006)

► Dépistage ciblé

L'évolution sans signe clinique de l'hépatite C justifie de proposer son dépistage aux personnes susceptibles d'être infectées par le VHC :

- personnes transfusées avant 1991 ;

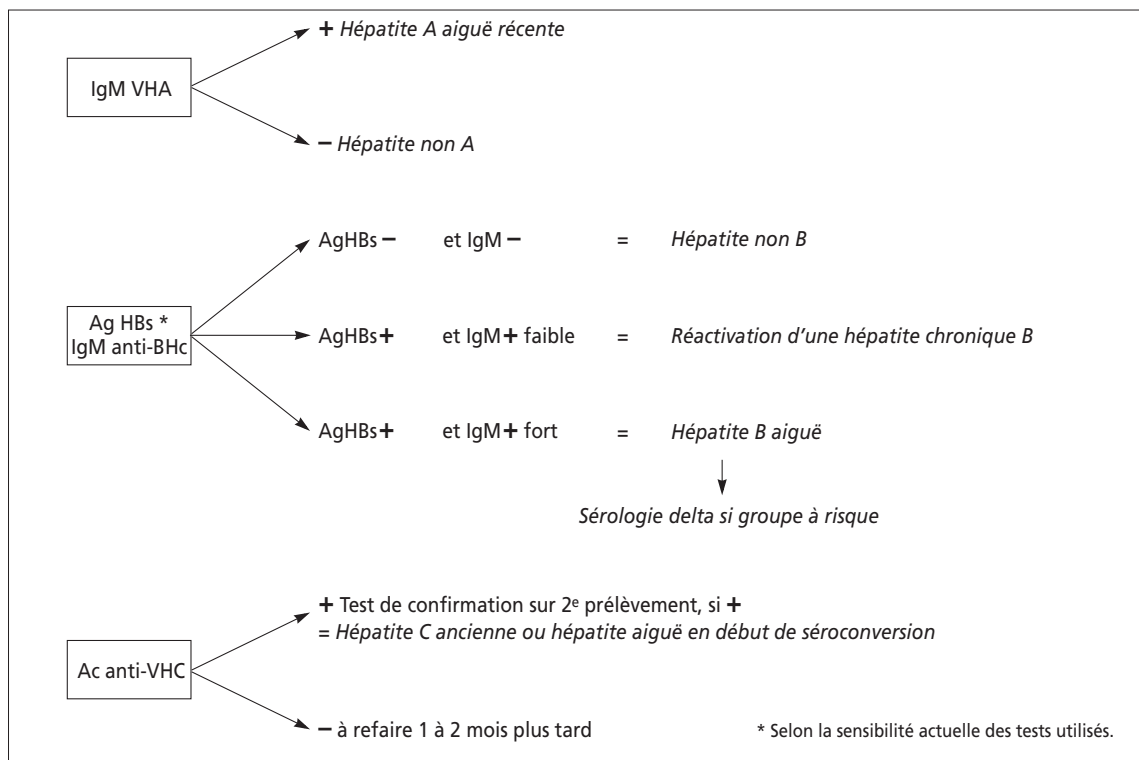


Figure 16.1. Conduite à tenir devant une hépatite aiguë (Conférence de consensus, 1999).

- usagers de drogues, actuels ou anciens, susceptibles d’avoir, même transitoirement, utilisé la voie IV ou nasale (paille);
- personnes tatouées ou ayant eu un *piercing*;
- conjoints ou partenaires sexuels de personnes atteintes d’hépatite C chronique.

► Référentiels de prise en charge

Les objectifs du traitement sont :

- d’obtenir une réponse virale (ARN du VHC négatif) persistant 6 mois après la fin du traitement;
- de normaliser les transaminases;
- de stabiliser les lésions histologiques.

Les référentiels suivants détaillent la conduite à tenir en cas d’hépatite chronique à virus C pour le diagnostic, le traitement et la surveillance (figures 16.3 à 16.5).

PRÉVENTION ET VACCINATION

Prévention

(Marcellin, 1997)

► Hépatite aiguë A

L’amélioration du niveau sanitaire a permis la diminution de l’incidence de l’hépatite A. Certaines mesures permettent de prévenir l’éclosion d’épidémies :

- le lavage des mains des personnes préparant les aliments soit à la maison, soit en collectivités ou dans les hôpitaux;
- l’information et l’enseignement des règles d’hygiène à respecter;
- l’observance rigoureuse des règles par les personnes s’occupant d’enfants portant des couches ou d’adultes présentant une incontinence fécale;
- les conseils aux voyageurs en zone d’endémie : « faire bouillir ou cuire, éplucher les aliments », « proscrire la glace destinée à rafraîchir les boissons, le lavage des dents à l’eau du robinet »;
- la surveillance de l’eau des bassins de culture des coquillages.

► Prévention des hépatites virales B et C post-transfusionnelles

En France, les nombreuses mesures mises en place depuis la fin des années 1980 ont amélioré de façon significative la sécurité transfusionnelle des produits sanguins labiles (PSL). Le risque résiduel post-transfusionnel est faible et réévalué très régulièrement par l’établissement français du sang (EFS).

En 1999, le risque résiduel pour une poche de PSL susceptible de transmettre le virus de l’hépatite B est de 1 pour 450 000 et depuis 2001 pour le virus de l’hépatite C

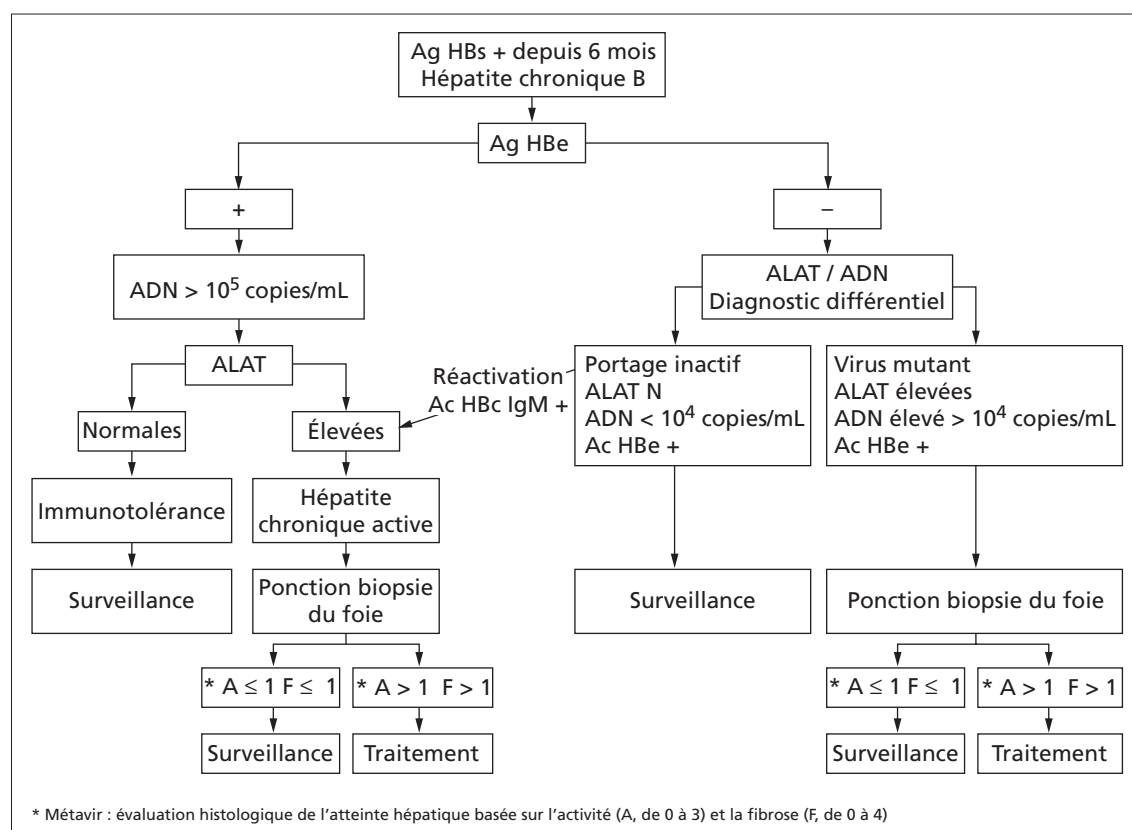


Figure 16.2. Référentiel de prise en charge et de suivi d'un patient VHB+.

de 1 pour 3,5 millions de dons grâce à la mise en œuvre de la technique de détection du génome viral.

► Prévention de l'hépatite virale C

L'injection de drogues IV ou la prise par voie nasale constituent aujourd'hui l'un des modes majeurs de transmission; l'origine nosocomiale a été également confirmée. La réduction de l'incidence de l'infection par le VHC passe par un renforcement :

1. des mesures de réduction des risques viraux pour les usagers de drogue par voie IV (VHC et VIH) comme les programmes d'échange de seringues;
2. des mesures d'hygiène en prison;
3. de la lutte contre les infections d'origine virale par les CLIN (comités de lutte contre les infections nosocomiales), à l'hôpital.

► Hépatite aiguë E

La prophylaxie repose d'abord sur l'hygiène de l'eau et des effluents (transmission oro-fécale).

Immunisation

► Immunisation active = vaccination

• Hépatite virale A

La vaccination par vaccin inactivé est disponible en France soit seule (*Avaxim* et *Havrix*), soit associée au vaccin contre l'hépatite B (*Twinrix*), ou contre la typhoïde (*Tyavax*). La dose recommandée pour chaque injection est de 0,5 mL pour *Avaxim* et de 1 mL pour *Havrix* par voie IM, pour éviter les réactions locales. Il est conseillé de procéder à l'injection dans la région deltoïde. La dose vaccinale avec *Twinrix* est 1 mL et le schéma recommandé comprend 3 doses à J 0, J 30 et J 180.

• Hépatite virale B

La vaccination est disponible en France soit isolée (*EngerixB* et *GenHevac*), soit en association avec le vaccin contre l'hépatite A (*Twinrix*). Le vaccin hexavalent (*Infanrix hexa*) doit permettre une augmentation de la couverture vaccinale du nourrisson contre l'hépatite B, en s'intégrant dans les recommandations du calendrier vaccinal.

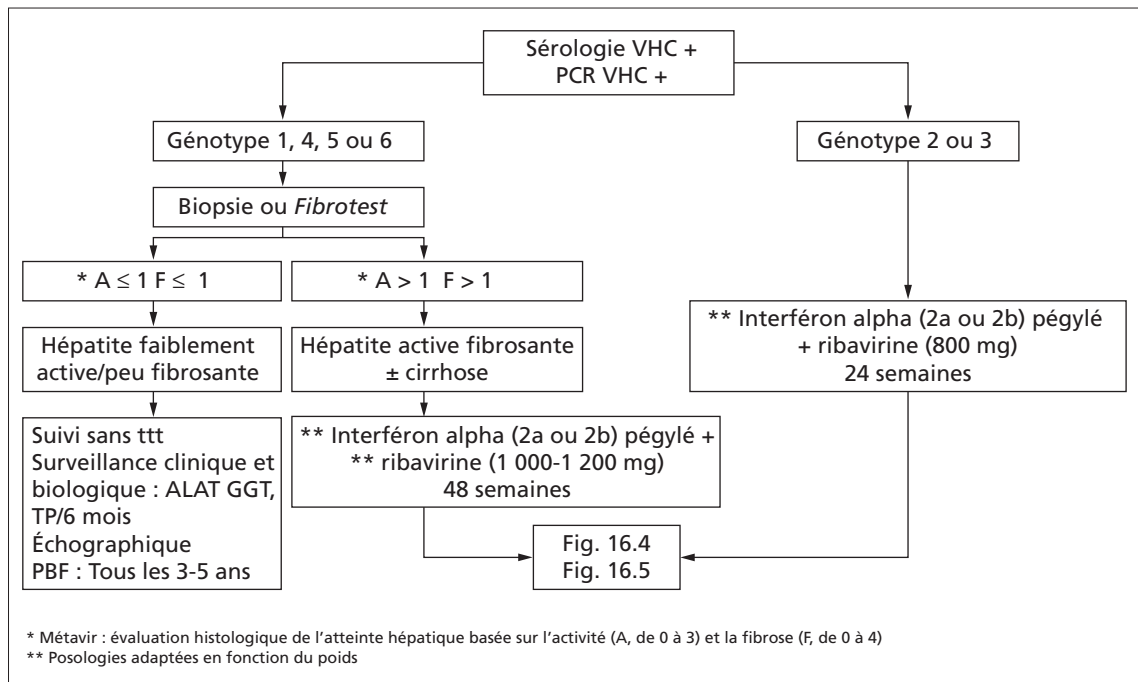


Figure 16.3. Référentiel de prise en charge et de suivi d'un patient VHC+.

La vaccination des professionnels de santé contre l'hépatite B est obligatoire (arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique).

► Immunisation passive

• Hépatite virale B

Les immunoglobulines anti-HBs sont disponibles sous plusieurs formes selon leur indication :

- dans la prévention de l'hépatite B chez le **nouveau-né** dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B, la posologie est de 30 UI/kg par voie IM uniquement, dès la naissance, à renouveler jusqu'à ce que la protection soit assurée par immunisation active ;
- dans l'immunoprophylaxie de l'hépatite B chez **l'hémodialysé**, la posologie est de 8 UI/kg (maximum 500 UI) par voie IM et la vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être associée. Le délai entre le contage et l'injection d'immunoglobulines anti-HBs doit être le plus bref possible et ne devrait pas dépasser 8 jours ;
- pour la prévention de l'hépatite B en cas de **contamination**, la posologie est de 500 UI par voie IM et la vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être associée. La première dose de vaccin est injectée le même jour que les immunoglobulines de l'hépatite B, en des points différents ;
- dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B en cas de **transplantation hépatique (IVheBex)**, la posologie est de 10 000 UI le jour de l'intervention en peropératoire, puis de 10 000 UI par jour pendant les 6 jours suivant la

greffe. Par la suite, la dose de 10 000 UI est renouvelée autant que nécessaire pour éviter que le taux sérique d'anticorps anti-HBs ne descende au-dessous de 500 UI/L. Ces immunoglobulines en flacon de 5 000 UI doivent être exclusivement perfusées par voie IV.

TRAITEMENT EN FONCTION DU TERRAIN

Chez l'insuffisant rénal

► Vaccins contre hépatite B

Les meilleurs résultats pour les patients hémodialysés sont obtenus avec un schéma posologique à double dose (40 µg) à J 0, J 30, J 60 et J 180 (schéma 0-1-2-6) qui permet d'obtenir, selon les études, entre 78 et 90 % de taux de séroconversion en anticorps anti-HBs. Avec le schéma simple dose (20 µg), ce taux n'est que d'environ 60-70 %. L'injection est faite en IM dans la partie deltoïdienne chez l'adulte. Exceptionnellement le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou des patients sujets à des hémorragies.

► Interféron-α2

Pour les patients hémodialysés, les études publiées montrent une efficacité proche de celle retrouvée chez les malades sans affection rénale. Cependant les effets indésirables sont plus marqués chez ces malades (élimination retardée de l'IFN-α).

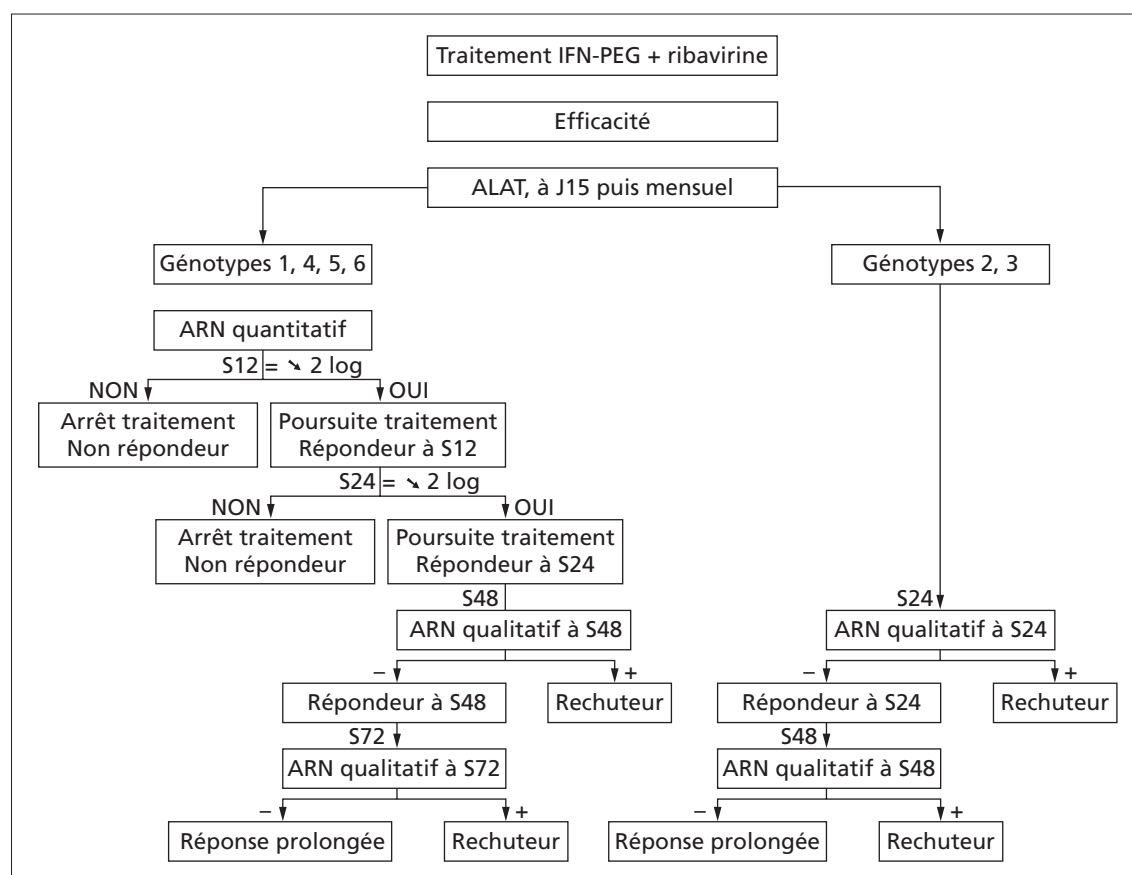


Figure 16.4. Référentiel de prise en charge et de suivi d'un patient VHC+.

► Analogues nucléos(t)idiques antiviraux

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la demi-vie plasmatique des analogues nucléos(t)idiques antiviraux est augmentée en raison d'une diminution de leur clairance rénale. La posologie doit donc être adaptée soit par diminution de la dose journalière (lamivudine, entécavir), soit par augmentation de l'intervalle interdosages (adéfovir dipivoxil). La ribavirine est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal au stade terminal.

En cas de cirrhose

Les malades atteints d'une cirrhose répondent moins bien à l'interféron que les patients non cirrhotiques. Il semble que, chez ces malades, l'IFN- α réduit l'incidence de carcinome hépatocellulaire. Les cirrhoses décompensées ne bénéficient pas du traitement.

En cas de terrains immunodéprimés

► Transplantés hépatiques et rénaux

Peu de données sont disponibles ; l'IFN doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients avec greffe de foie ou de rein.

► Co-infection VIH et VHB/C

(Conférence de consensus, 2005)

• Co-infection par le VIH et le VHC

Les interactions entre ces deux pathologies sont complexes. D'une part, l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC, avec une progression plus rapide de la fibrose. Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5 et le délai d'apparition de celle-ci est deux fois plus court (7 à 14 ans). D'autre part, l'infection chronique par le VHC est un facteur de comorbidité et de mortalité chez les patients VIH. La bithérapie pégylée pendant 48 semaines reste le traitement de référence chez les patients co-infectés. Les recommandations internationales, de la dernière conférence européenne de consensus, préconisent l'instauration d'un traitement anti-VHC sans évaluation des lésions histologiques hépatiques dans les cas suivants : infection par un VHC de génotype 2 ou 3, infection VHC par un génotype 1 avec une charge virale VHC faible. Pour les autres patients de génotype 1 et dont la charge virale VHC est élevée, la décision de traitement est fonction du stade de la maladie hépatique, en raison du faible pourcentage de réponse virologique prolongée dans ce cas. Chez les patients traités pour le VHC, la prescription concomitante de didanosine (DDI/

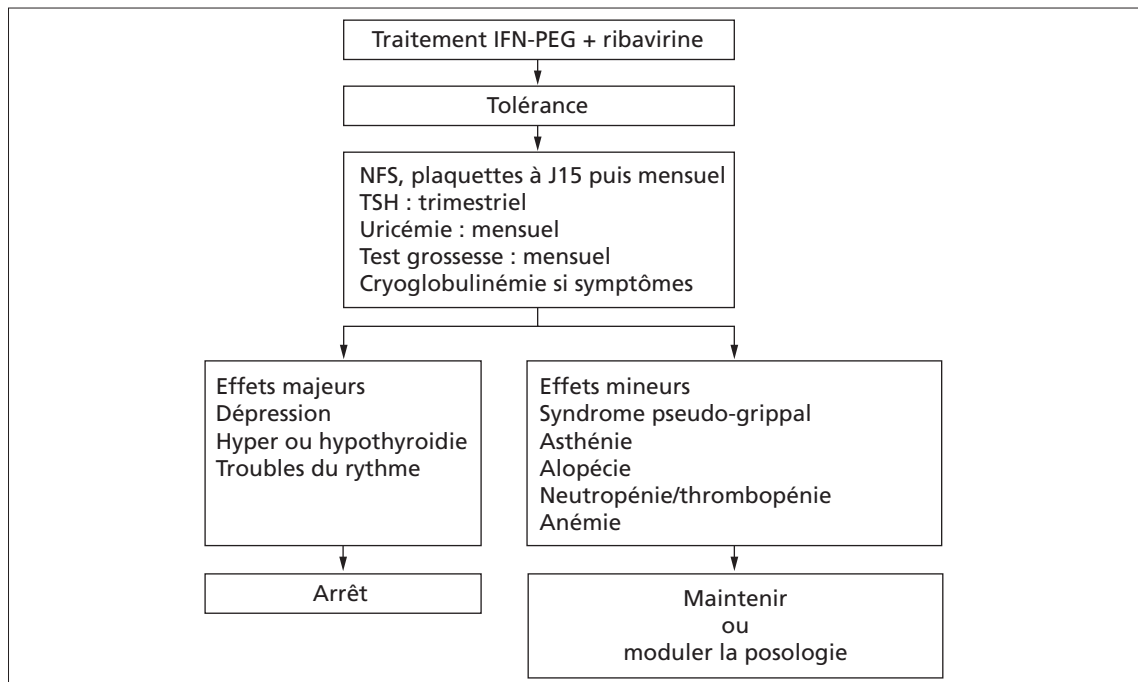


Figure 16.5. Référentiel de prise en charge et de suivi d'un patient VHC+ (HAS, 2006).

Videx) ou de stavudine (D4T/*Zerit*) doit être évitée en raison du risque de cytopathie mitochondriale. Il en est de même pour la zidovudine (AZT/*Rétrovir*) qui majore le risque d'anémie liée à la ribavirine.

• Co-infection par le VIH et le VHB

L'infection par le VIH augmente le risque de passage à la chronicité de l'infection à VHB, la réplication virale B et la fréquence de la réactivation virale B. Elle accélère l'évolution de la fibrose hépatique et majore la mortalité. La mise sous traitement antirétroviral a pu entraîner, du fait de la restauration immunitaire, des réactivations sévères. Il en est de même pour l'arrêt ou le remplacement de médicaments antirétroviraux actifs contre le VHB, et notamment la lamivudine (3TC ou *Épivir*). L'indication du traitement anti VHB dépend de la présence de l'Ag HBs, de l'Ag Hbe/Ac anti-HBe et de la charge virale du VHB exprimée par un test quantitatif sensible. Lorsque le traitement antirétroviral est indiqué, il doit comporter une association active contre le VHB (lamivudine ou emtricitabine + ténofovir). En raison du risque de développement de résistance du VIH, l'utilisation d'entécavir seul en l'absence de traitement antirétroviral n'est pas recommandée.

Chez l'enfant

L'efficacité de l'IFN- α chez l'enfant semble comparable au traitement chez l'adulte ; très peu de données sont disponibles. Les études disponibles sur l'hépatite chronique virale C chez l'enfant suggèrent que les atteintes hépatiques

(inflammation et la fibrose) seraient moindres que chez l'adulte.

En cas de grossesse

- Bien que les informations soient peu nombreuses, il semble que l'IFN- α n'induit pas d'effet tératogène. La découverte d'une grossesse chez une malade sous traitement doit faire interrompre ce dernier mais ne confère pas de risque particulier pour l'évolution de l'enfant.
- La ribavirine est contre-indiquée et le traitement doit s'accompagner d'une contraception chez les personnes en âge de procréer.

En cas de transplantation hépatique

- Après transplantation hépatique pour atteintes hépatiques **virales B ou C**, Le traitement par interféron- α **seul** est contre-indiqué car il est peu efficace et risque d'induire un rejet chronique. Lors de réactivation du virus C en post-transplantation, la ribavirine peut être essayée en monothérapie.
- Dans la prévention de l'**hépatite B** en cas de **transplantation hépatique**, les **immunoglobulines anti-HBs** par voie IV sont indiquées à la posologie de 10 000 UI le jour de l'intervention en peropératoire, puis de 10 000 UI par jour pendant les 6 jours suivant la greffe. Par la suite, la dose de 10 000 UI est renouvelée autant que nécessaire pour éviter que le taux sérique d'anticorps anti-HBs ne descende au-dessous de 500 UI/L. La vaccination doit être associée. Ces immunoglobulines en flacon de 5 000 UI doivent être exclusivement perfusées par voie IV.

ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (AES)

Cas général

En cas d'exposition au sang ou aux liquides biologiques, une évaluation du risque de contamination est indispensable. Une surveillance biologique de la personne exposée, ainsi qu'un traitement doivent être mis en route sans retard. La surveillance des contaminations professionnelles chez le personnel de santé en France existe pour le VIH depuis 1991, pour le VHC depuis 1997 et pour le VHB depuis 2005, et a pour but de participer à l'identification et à la prévention des accidents exposant au sang à haut risque de transmission virale.

- nettoyage immédiat à l'eau et au savon ;
- rinçage ;
- antiseptie prolongée (au moins 10 minutes) au Dakin ou eau de Javel diluée au 1/10^e ;
- en cas d'atteinte des muqueuses, rinçage immédiat et prolongé à l'eau ou au sérum physiologique ;
- évaluation du risque infectieux par un référent-spécialiste ;
- évaluation du statut sérologique de la personne accidentée et du patient source ;
- déclaration d'accident.

Il convient de rappeler les conduites à risques telles que : l'absence de recapuchonnage d'aiguille, l'utilisation de containers non transperçables, le non-port de lunettes en cas de risque de projection, etc.

Accidents d'exposition au sang VHC positif

Devant l'absence d'attitude formellement établie, on peut proposer la conduite pratique suivante :

- lavage local immédiat ;
- réalisation d'un prélèvement immédiat chez le sujet potentiellement contaminant et chez le sujet contaminé pour une recherche des anticorps anti-VHC et une PCR ;
- déclaration d'accident ;
- estimation du risque (profondeur de la plaie, type d'aiguille, statut clinique et virologique du sujet potentiellement contaminant).

Dans l'état actuel des connaissances, il semble logique de proposer un dosage de l'ALAT toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis tous les mois pendant les 4 mois suivants, une PCR à 15 jours, à 2 mois et une recherche d'anticorps du VHC au 3^e et au 6^e mois (circulaire du 20 avril 1998).

En cas de survenue d'une hépatite aiguë, le traitement par interféron- α pendant 3 ou 6 mois est recommandé.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

(Payen, 1996 ; Moussali, 1998 ; Poynard, 1996, Poynard 1998, Conférence de consensus hépatite C 2002)

Stratégie thérapeutique

► Hépatite chronique à virus B

(Conférence de Consensus HAS, 2002 ; Lau, 2005 ; Janssen, 2005 ; Chang TT, 2006)

• Interféron- $\alpha 2$

Le peginterféron alfa-2 α (*Pégasys*) est indiqué (AMM) dans le traitement de l'hépatite chronique B Ag HBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Chez les patients présentant une hépatite chronique active avec un antigène HBe positif et charge virale faible, l'interféron pégylé doit être envisagé en première intention, notamment lorsqu'il existe des critères favorables de réponse au traitement (âge jeune, transaminases supérieures ou égales à 3 fois la norme, charge virale faible). Dans cette situation, l'interféron pégylé peut induire une rémission prolongée chez environ 50 % des patients. Pour les autres patients avec un antigène HBe positif, la meilleure réponse virologique à 1 an est obtenue avec l'entécavir positionnant ce médicament comme une alternative efficace.

• Analogues nucléos(t)idiques antiviraux

Chez les patients avec antigène Hbe négatif et ceux présentant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron (charge virale ou transaminases élevées), ou présentant une contre-indication ou une intolérance à l'interféron, un traitement par analogues de nucléos(t)idiques doit être envisagé de première intention. Le problème des traitements antiviraux de longue durée est la sélection de mutants résistants. Le choix de la molécule à prescrire en première intention dépend de son efficacité antivirale, de son impact sur la sélection de mutants résistants et des schémas thérapeutiques antérieurs.

► Hépatite chronique à virus C

Pour les infections à VHC, le traitement est indiqué devant la mise en évidence de lésions d'hépatite chronique active par une biopsie de foie.

• Interféron- $\alpha 2$ /ribavirine

(Conférence de consensus, 2002 ; Poynard, 1998 ; McHutchinson, 1998 ; Zeuzem, 2005)

L'association de l'interféron pégylé et de la ribavirine est le traitement de référence. La durée du traitement est fonction du génotype viral :

- 48 semaines pour les infections liées à un génotype 1, si la mesure de la charge virale à la 12^e semaine (S12) de traitement a montré une disparition ou une réduction de plus de 2log de l'ARN viral initial. Dans le cas contraire, si l'objectif est l'éradication virale, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec virologique ; si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques, en cas de réponse biochimique, le traitement peut être poursuivi ;

- 24 semaines pour les infections liées aux génotypes 2 et 3, par analogie avec la bithérapie IFN + ribavirine et dans l'attente des résultats des études en cours ;
- pour le génotype 4, moins sensible au traitement comme le génotype 1, il n'est pas démontré que la baisse de la charge virale de moins de 2log à la 12^e semaine soit prédictive d'un échec virologique. Un traitement de 48 semaines peut être proposé en fonction du rapport bénéfice/risque. Faute de données spécifiques, le même schéma est proposé pour les infections liées aux génotypes 5 et 6.

Chez les patients naïfs. — Les études identifient les facteurs favorables à la réponse au traitement, à savoir le génotype 2 ou 3, une virémie < 2.10⁶/mL, une réponse virologique précoce (ARN indétectable à S12), l'âge < 40 ans, le score de fibrose < 1 et le sexe féminin. Le surpoids est un facteur défavorable.

Chez les patients répondeurs/rechuteurs. — La rechute virologique est plus fréquente chez les patients à réponse virologique lente. Chez ces patients un traitement de 72 semaines diminue le risque de rechute.

Chez les patients non répondeurs. — Des stratégies de renforcement thérapeutique, par bithérapie avec augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration de l'IFN pégylé, sont actuellement en cours d'évaluation. Le taux de réponse prolongée au traitement combiné des patients non répondeurs à la monothérapie est très décevant, de l'ordre de 17 %.

► Hépatite chronique à virus D

Le traitement de l'hépatite chronique delta utilise de l'IFN- α à une dose plus importante que dans l'hépatite B, autour de 9 à 10 MU selon la tolérance. L'utilisation d'IFN pégylé aux posologies usuelles hebdomadaires fait l'objet de nouveaux espoirs mais cette thérapeutique reste à évaluer. Le meilleur traitement de l'hépatite virale delta reste le traitement préventif par la vaccination contre le VHB.

Posologie et plan de prise

► Interféron- α 2

• Hépatite chronique à virus B

Longtemps utilisé à la posologie de 5 à 10 MU, 3 fois par semaine, l'IFN standard est désormais remplacé par l'IFN PEG α -2a (180 μ g/sem) par voie sous-cutanée.

• Hépatite chronique à virus C

Le traitement de référence est réalisé avec l'association de l'IFN PEG α -2a ou 2b et la ribavirine. Le génotype et le poids du patient sont deux paramètres qui interviennent dans le choix et le calcul d'une posologie optimale :

- pour les génotypes 2 et 3 : IFN PEG α -2b (1,5 μ g/kg/sem) ou IFN PEG α -2a (180 μ g/sem) + ribavirine (800 mg/j) ;
- pour les génotypes 1 : IFN PEG α -2b (1,5 μ g/kg/sem) ou IFN PEG α -2a (180 μ g/sem) + ribavirine selon le poids (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1 000 mg entre 65 et 85 kg et 1 200 mg au-delà).

- pour les autres génotypes le traitement est analogue à celui proposé pour le génotype 1.

Habituellement, les injections sont réalisées par une infirmière ou au mieux, par le malade lui-même pour conserver une plus grande autonomie. Le traitement sera administré le soir, surtout au début du traitement, afin de gérer les effets indésirables (syndrome pseudogrippal) qui, survenant la nuit, semblent mieux tolérés.

• Hépatite chronique à virus D

Le traitement de l'infection chronique à virus D repose sur l'interféron- α standard. La posologie actuellement proposée est donc de 9 MU 3 fois par semaine pendant 48 semaines. À ces posologies, les effets secondaires sont nombreux et peuvent limiter la faisabilité du traitement. Bien que prometteur, le traitement par IFN PEG doit être évalué.

► Vaccin contre l'hépatite B

La réponse immune est extrêmement variable chez le sujet sain. Après 3 doses vaccinales, administrées dans des conditions optimales, la plupart des sujets développent une réponse de longue durée.

Le comité technique des vaccinations (CTV) préconise l'adoption d'un **schéma unique en trois doses** qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième dose, la troisième dose pouvant être réalisée, en pratique, entre 5 à 12 mois après la deuxième dose. La diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/mL ne signant pas l'absence de protection. Le CTV propose de ne plus recommander de rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B, au-delà des 3 injections du schéma initial de vaccination, sauf cas particuliers.

Chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés, une sérologie annuelle est recommandée, avec rappel dès que le taux des anticorps descend au-dessous du seuil protecteur. Le CTV définit les **groupes à risque pour l'hépatite B** de la façon suivante :

1. les personnels des établissements de soins et de prévention pour les protéger d'une contamination par les patients et prévenir des contaminations soignants/soignés. Obligation vaccinale de l'article L.10 du code de la santé publique (CSP) ;
2. les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transports de dispositifs médicaux, prélèvements biologiques, linges, déchets). Les professions et activités concernées sont les suivantes : professionnels de santé libéraux, pompiers, secouristes, gardiens de prisons, éboueurs, égoutiers, policiers ;
3. les autres expositions : les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, les toxicomanes utilisant des drogues parentérales, les enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapée, les enfants et les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques, les enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité, les patients susceptibles de recevoir des

transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, hémodialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe, etc.), l'entourage d'un sujet infecté par le virus B ou porteur chronique de l'antigène HBs, les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples, les voyageurs dans les pays de moyenne ou forte endémie, les personnes amenées à résider dans ces zones.

► **Immunoglobuline spécifique anti-HBs**

Dans l'immunoprophylaxie de l'hépatite B, l'injection est effectuée lentement et uniquement par voie IM :

1. chez le nouveau-né, la posologie est de 30 UI/kg dès la naissance ;
2. chez l'hémodialysé, la posologie est de 8 UI/kg (maximum 500 UI), la vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être associée (injections en des points différents) ;
3. en cas de contamination la posologie est de 500 UI et la vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être associée.

Adaptation posologique

Le suivi thérapeutique n'existe pas sauf le dosage des Ig pour les traitements par Ig anti-HBs IV chez les transplantés hépatiques.

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, il est nécessaire d'adapter la posologie de la lamivudine.

FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE AU TRAITEMENT

À l'interféron-α

Tableau 16.7. Facteurs prédictifs de réponse au traitement par IFN.

Hépatite chronique B	Hépatite chronique C
Hépatite récente < 5 ans	Hépatite récente < 5 ans
ALAT élevées	Patient jeune < 40 ans
Hépatite active avec fibrose	Absence de cirrhose et de fibrose
HBV DNA (virémie) faible	HCV RNA (virémie) faible (< 0,35.10 ⁶ génomes/mL)
Virus sauvage (Ag HBe +)	Génotype 2 ou 3 ou absence de degré élevé d'hétérogénéité (quasi-espèces)
Absence d'immunosuppression	Taux de fer hépatique faible

À la vaccination contre l'hépatite B

La réponse immune au vaccin hépatite B dépend des facteurs liés à l'hôte et à l'agent immunisant.

Facteurs liés à l'immunisation : la dose de vaccin administrée, le schéma de vaccination, le site et la voie d'administration.

D'excellents résultats sont obtenus avec la dose de 20 µg administrée dans le muscle deltoïde à 0, 1 et 6 mois ou 0, 1, 2, et 12 mois.

Facteurs liés à l'hôte : l'âge, le sexe, le poids, le tabagisme, l'alcoolisme et l'état général.

La réponse exprimée en taux de séroconversion et en titre d'anticorps anti-HBs décroît avec l'âge. Les femmes ont, en général, une réponse supérieure au vaccin hépatite B. L'obésité a un effet négatif sur la réponse. Certaines situations pathologiques sont associées à une moins bonne réponse immune ; c'est le cas des sujets infectés par le VIH, des hémodialysés, des cirrhotiques, des patients transplantés et traités par immunosuppresseurs.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Interféron-α

La tolérance est meilleure si l'injection d'IFN-α est faite le soir, au coucher. La solution doit être à température ambiante avant l'injection pour améliorer sa tolérance.

La consommation d'alcool doit être arrêtée ou extrêmement modérée et inférieure à 20 g par jour.

Vaccins contre l'hépatite B

L'injection se fait par voie IM préférentiellement dans le muscle deltoïde ou dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les nouveau-nés et les enfants du premier âge. Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients sujets aux hémorragies graves, par exemple les hémophiles.

Il ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

La seringue doit être agitée avant l'emploi pour remettre le vaccin en suspension.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► **Contre-indications**

• **Interféron-α2**

Il y a peu de contre-indications au traitement : la grossesse, les allergies connues à l'IFN-α ou à tout autre composant de la préparation, une affection neuropsychiatrique décompensée, notamment l'épilepsie ou le syndrome dépressif, une affection cardiaque préexistante (infarctus du myocarde, angor instable, hypertension artérielle sévère, troubles du rythme), une atteinte hépatique sévère concomitante.

• **Ribavirine**

Les études effectuées chez l'animal (et chez plusieurs espèces) ont mis en évidence un effet mutagène, clastogène, embryolétal et tératogène de la ribavirine à des doses égales, voire inférieures aux doses thérapeutiques. Compte tenu de ces éléments, il convient d'éviter toute conception si l'un des

deux partenaires est traité. De même, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ribavirine. Les autres contre-indications sont essentiellement l'anémie chronique (< 10 g/dL) et l'insuffisance rénale chronique sévère (la ribavirine est éliminée par les reins et difficilement dialysable).

- **Lamivudine, adéfovir dipivoxil, entécavir**

Les antécédents d'hypersensibilité à ces molécules ou aux excipients contenus dans les spécialités constituent une contre-indication.

- **Vaccin contre l'hépatite A**

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin constitue une contre-indication. La vaccination est à différer en cas d'infection aiguë ou d'affection fébrile.

- **Vaccin contre l'hépatite B**

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin constitue une contre-indication. La vaccination est à différer en cas d'infection aiguë ou d'affection fébrile.

► **Interactions médicamenteuses à proscrire**

- **Interféron- α 2**

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne seront administrés avec l'IFN- α que sous contrôle strict. Les interactions n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs. Les IFN- α peuvent perturber le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines (adaptation posologique lors d'un traitement avec la théophylline).

- **Ribavirine**

L'association à l'azathioprine majore les effets hémolytiques de ces deux médicaments.

- **Vaccin contre l'hépatite A**

Aucune interaction connue.

- **Vaccin contre l'hépatite B**

L'administration peut se faire simultanément avec l'immunoglobuline anti-HBs si l'injection s'opère dans des sites distincts.

Prévention des effets indésirables

► **Interféron- α**

Aux doses usuelles dans le traitement des hépatites virales C, l'interféron est relativement bien toléré. On retrouve les mêmes effets indésirables avec les IFN pégylés.

Syndrome pseudo-grippal. — C'est l'effet indésirable le plus souvent retrouvé lors de l'initiation du traitement.

QUE FAIRE ? Il peut être atténué par l'utilisation de paracétamol prescrit avant l'injection et renouvelé dans les heures qui suivent celle-ci (1 à 3 g par jour) et en conseillant la réalisation de l'injection le soir au moment du coucher.

Dysthyroïdie. — C'est une complication fréquente du traitement par IFN- α survenant dans environ 7 % des cas.

QUE FAIRE ? Il paraît raisonnable de rechercher systématiquement, avant tout traitement, la présence d'anticorps antithyroïdiens (Ac anti-TPO). En cas d'hypothyroïdie, le traitement par IFN- α peut être poursuivi en association avec un traitement hormonal substitutif. En revanche en cas d'hyperthyroïdie, il vaut mieux arrêter le traitement.

Troubles hématologiques. — Des perturbations des paramètres hématologiques (neutropénie et thrombopénie) peuvent apparaître. Les neutropénies seraient plus fréquentes avec les IFN pégylés.

QUE FAIRE ? Il est recommandé une surveillance hématologique mensuelle avec numération, formule sanguine et plaquettes. Des perturbations importantes peuvent conduire à une diminution des doses ou à un arrêt de traitement (si PN $< 800/\text{mm}^3$ et/ou plaquettes $< 50\,000/\text{mm}^3$).

Autres. — Les autres manifestations fréquemment décrites sont une asthénie persistante pendant toute la durée du traitement, des troubles digestifs sous forme d'une anorexie, parfois des nausées ou une diarrhée modérée et enfin un amaigrissement, parfois important, pouvant dépasser 5 kg.

QUE FAIRE ? Précautions particulières : les antécédents thyroïdiens ou de diabète, de rétinopathies, de lésions oto-rhino-laryngologiques nécessitent une surveillance particulière impliquant le spécialiste de la pathologie pour éviter une aggravation de celle-ci au cours du traitement.

► **Ribavirine**

L'effet indésirable le plus important dû au traitement par ribavirine est une anémie hémolytique. La baisse moyenne de l'hémoglobine est de 5 à 20 % et elle devient symptomatique chez 10 % des malades. Pour cette raison, un traitement prolongé semble susceptible de provoquer une accumulation de fer au niveau hépatique.

Les autres effets indésirables incluent lymphopénie et hyperuricémie.

Globalement, le nombre d'arrêts prématurés du traitement lié aux effets indésirables peut atteindre 20 % pour les traitements de 48 semaines, d'où l'importance de réduire la durée du traitement autant que faire se peut.

QUE FAIRE ? Il est recommandé de réaliser une surveillance hématologique hebdomadaire pendant les quatre premières semaines chez les malades traités par la ribavirine, chez lesquels une chute de l'hémoglobine de 3 à 4 g/dL est fréquente. En cas d'anémie, il est recommandé de diminuer la posologie de ribavirine.

► **Lamivudine**

La lamivudine doit être administrée avec précautions chez les patients cirrhotiques VHB+ en raison d'un risque faible de réactivation de l'hépatite à l'arrêt du traitement. Elle doit être déconseillée au cours des 3 premiers mois de grossesse.

QUE FAIRE ? En cas de douleurs abdominales, vomissements, une atteinte pancréatique doit être évoquée et les marqueurs biologiques de la pancréatite, recherchés. Le traitement par la lamivudine doit être interrompu.

► Vaccin contre l'hépatite A

Les réactions locales le plus souvent rapportées sont : douleur transitoire, rougeur, hématome lié à la présence d'adjuvant.

Les réactions générales sont : fièvre, asthénie, céphalées, myalgies/arthralgies, troubles digestifs.

► Vaccin contre l'hépatite B

Les réactions locales le plus souvent rapportées sont : douleur transitoire, érythème, induration et nodule lié à la présence d'adjuvant.

Plus rarement ont été rapportés les effets indésirables suivants : fatigue, fièvre, malaise ; vertiges, céphalées, paresthésies ; nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ; augmentation transitoire des transaminases, arthralgies, myalgies ; éruption, prurit, urticaire.

Très rarement les effets suivants sont observés : anaphylaxie, réactions à type de maladie sérique ; syncope, hypotension ; neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique, atteintes démyélinisantes du système nerveux central (poussées de sclérose en plaques) survenant dans les semaines suivant la vaccination sans qu'un lien certain de causalité n'ait pu être actuellement établi, encéphalite, encéphalopathie, méningite ; arthrite, symptômes évocateurs de bronchospasme, œdème de Quincke, érythème polymorphe ; vascularite ; lymphadénopathie.

Concernant le lien entre vaccination et la survenue d'atteintes neurologiques démyélinisantes, la commission d'audition publique, organisée par l'Afssaps, l'Inserm et l'Anaes en novembre 2004, a conclu que, même si l'ensemble des données disponibles au niveau mondial n'excluait pas la possibilité d'un risque chez l'adulte, les éléments étaient à ce jour insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes aiguës. Les données disponibles ne remettaient pas en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents.

CONSEILS AU PATIENT

Conseils pour la prévention (hépatites virales)

Pour lutter contre l'infection par les virus A et E à transmission entérale, les mesures d'hygiène doivent concerner tout particulièrement les personnels impliqués dans la préparation et la distribution des repas dans les collectivités (cantines, crèches, internats, milieu militaire, etc.).

Pour lutter contre l'infection par les virus B, C et D à transmission parentérale, les mesures universelles d'hygiène doivent s'appliquer à la désinfection des instruments utilisés lors des examens invasifs en milieu hospitalier et en médecine ambulatoire. La préconisation de l'utilisation de dispositifs médicaux stériles à usage unique a permis de réduire ce risque nosocomial.

Dans les populations de toxicomanes, et la population carcérale la prévention de la diffusion des infections vira-

les, en particulier à VHC, doit s'appuyer sur le renforcement de toutes les mesures préconisées dans les programmes de lutte contre la toxicomanie et par exemple, la mise à disposition de seringues.

La consommation régulière d'alcool est un facteur de risque d'aggravation majeur pour les lésions hépatiques induites par les virus. Cette notion doit être diffusée très largement auprès de la population.

Conseils pour le traitement

► Ribavirine

Il convient d'éviter une grossesse en cas de traitement de l'homme ou de la femme par la ribavirine. Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas de grossesse connue. Dans le cas où l'un des partenaires est traité par ribavirine, il est impératif d'instaurer ou de maintenir une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et de la poursuivre après l'arrêt du traitement, pendant 7 mois si c'est l'homme qui a été traité, 4 mois s'il s'agit d'une femme. En cas de grossesse découverte au décours du traitement, il est impératif d'arrêter le traitement et de consulter immédiatement un médecin. Actuellement, en France, la prescription est hospitalière.

► Interféron-alpha

Il est impératif d'arrêter ou de diminuer très fortement la consommation d'alcool pour améliorer la réponse au traitement.

En France, la prescription initiale hospitalière est réservée aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, maladies de l'appareil digestif, médecine interne.

Conseils hygiéno-diététiques

- Il n'y a pas, actuellement, de données scientifiques justifiant un régime alimentaire particulier. Cependant, en cas d'excès pondéral, une perte de poids est conseillée afin de tenter de mieux apprécier et éventuellement d'améliorer l'efficacité du traitement par interféron- α .
- Une consommation régulière d'alcool, même modérée, est à proscrire. L'alcool et le VHC ont un effet additif pour le risque de cirrhose. L'alcool augmente la répllication virale et favorise la survenue de mutations virales et la sévérité des lésions histologiques hépatiques.
- La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez un sujet atteint d'hépatite C.
- L'infection par le VHC, en dehors de situations exceptionnelles, n'impose aucune contrainte particulière en milieu professionnel.

Conseils dispensés sur le plan des relations sexuelles, de la famille et de la vie sociale

► Vie sexuelle

Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle apparaît très faible en dehors de facteurs de risque identifiés, à la différence du VHB.

Ces facteurs de risque sont : des rapports traumatiques ou, pendant la période menstruelle, des lésions génitales préexistantes le plus souvent associées à des maladies sexuellement transmissibles.

Pour une personne contaminée par le VHC :

- informer sur le très faible risque de transmission sexuelle du VHC, sans exclure cette possibilité formellement ;
- en cas de vie sexuelle stable, en couple, conseiller l'abstinence sexuelle ou l'utilisation de préservatifs en période menstruelle ou en cas de lésions génitales ; ces situations écartées, l'utilisation de préservatifs ne s'impose pas ;
- conseiller la réalisation d'une sérologie VHC au partenaire en l'informant de sa très probable négativité en l'absence d'autres facteurs de risque et du caractère non nécessaire de sa pratique à intervalle régulier ;
- en cas de partenaires sexuels multiples, conseiller l'emploi de préservatifs, que ce soit vis-à-vis du risque de contamination par le VHC ou par d'autres virus.

Pour une personne contaminée par le VHB : l'emploi de préservatifs est recommandé.

► Entourage familial

En cas de contamination par une **hépatite chronique à virus C** :

- éviter le contact potentiel de sang à sang en proscrivant le partage d'objets de toilette tels que rasoir, brosse à dents, matériel de détartrage dentaire, coupe-ongles, matériel d'épilation, etc. ;
- en cas de coupure ou de plaie cutanée, après nettoyage et désinfection, effectuer immédiatement un pansement ;
- rassurer au contraire pour les objets usuels tels que les couverts, les verres, etc. ne nécessitant pas de désinfection particulière ;
- informer sur l'absence de risque par le simple baiser ;
- il n'est pas nécessaire d'effectuer de sérologie VHC dans l'entourage familial en dehors des partenaires sexuels, des enfants susceptibles d'avoir été contaminés à la naissance et de tout membre de la famille ayant

un risque personnel de contamination parentérale, partagé ou non avec la personne infectée par le VHC.

► Vie sociale

La transmission du VHC étant principalement parentérale, la vie en collectivités ou plus généralement en société, n'expose pas à un risque particulier d'infection.

- Il n'y a pas lieu d'isoler dans sa vie sociale une personne contaminée par le VHC ; cela s'applique particulièrement aux enfants infectés par le VHC, en crèche ou à l'école ; et aux grands-parents susceptibles de garder leurs petits-enfants.
- Les activités sportives sont autorisées. Comme vis-à-vis des virus de l'hépatite B, en cas de coupure ou de plaie cutanée, il faut effectuer immédiatement un pansement après désinfection.

* Éducation thérapeutique (HAS – Guide affection de longue durée - Hépatite chronique B, 2006)

L'éducation thérapeutique s'intègre dans une prise en charge globale du patient et contribue à atteindre les objectifs thérapeutiques suivants :

- dans le domaine des connaissances, le patient doit recevoir une information, qui porte sur son statut virologique (génotype), l'avancement de sa maladie (score Métavir), les thérapeutiques disponibles, les effets indésirables possibles du traitement, la planification des examens de routine ou de dépistage, de complications éventuelles et leurs résultats ;
- dans le domaine des habiletés, le patient doit maîtriser les gestes techniques (auto-injection si traitement par interféron) ;
- dans le domaine des comportements addictifs, le patient doit pouvoir bénéficier d'un accompagnement spécialisé pour lutter contre les dépendances à l'alcool ou au tabac ;
- dans le domaine des comportements nutritionnels, pour les patients avec excès de poids, une recherche de réduction pondérale, ainsi qu'une normalisation du bilan lipidique et de la glycémie, seront entreprises.

CE QU'IL FAUT RETENIR

- La **prévention** par vaccination est disponible pour les hépatites à virus A et B.
- Les **hépatites virales aiguës** sont souvent asymptomatiques, en dehors d'une asthénie, et elles ne nécessitent pas de traitement, à l'exception de l'hépatite C.
- Les **hépatites virales B, C et D** représentent 90 % des hépatites chroniques.
- La **chronicité** est définie par un taux de transaminases élevé pendant plus de six mois.
- L'**hépatite virale C** évolue généralement sans signe clinique. En l'absence de traitement, dans près de 10 % des cas, l'hépa-

tite C chronique peut aboutir dans les 10 à 20 ans à une cirrhose et dans certains cas à un carcinome hépatocellulaire.

- La **base du traitement des hépatites virales chroniques B et C** est l'interféron- α mais avec des résultats modestes.
- Les **facteurs de bonne réponse au traitement par interféron** sont : une infection récente, l'absence de cirrhose, l'âge inférieur à 40 ans et le sexe féminin.
- La **bithérapie**, associant la ribavirine à l'interféron- α , offre de nouvelles possibilités thérapeutiques aux patients infectés par le VHC et porteurs de lésions hépatiques sévères.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : hépatite virale B. Madame Y., 28 ans, est admise à l'hôpital pour ictère ; la bilirubine conjuguée est à 30 $\mu\text{mol/L}$, les ALAT à 400 UI/L. Chez cette patiente, un Ag HBs a été mis en évidence lors d'un bilan de grossesse il y a 4 ans. La surveillance bisannuelle des transaminases n'avait pas montré d'augmentation de ces dernières.

Tableau 16.8. Évolution naturelle de l'hépatite chronique à virus B.

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Durée	1 à 10 ans	Semaines ou mois	1 à 10 ans
ALAT	N ou $\nearrow$	$\nearrow$	N
ADN	+++	+	0 (intégration)
Histologie hépatique	Lésions absentes ou modérées Hépatite chronique persistante	Lésions sévères Hépatite chronique active	Cirrhose inactive et/ou carcinome hépato-cellulaire

QUESTIONS

1. Quels diagnostics évoquez-vous ?
2. Quel examen biologique simple permet de différencier ces deux diagnostics ?
3. Quels examens complémentaires biologiques sont nécessaires ?
4. À quel stade de l'évolution naturelle de l'infection virale B se trouve-t-on ?
5. Quel examen morphologique doit être demandé ?
6. Quel traitement proposez-vous et dans quelles conditions ?

5. La ponction biopsie hépatique pour vérifier que c'est une hépatite chronique active qu'il faudra traiter.
6. Le traitement actuellement recommandé est l'interféron-alpha 2a pégylé. La mise sous traitement est réalisée après recherche d'éventuelles contre-indications au traitement : dépression endogène grave, dysthyroïdies, cytopénie sévère, grossesse, insuffisance rénale sévère, infection VIH avec déplétion lymphocytaire, hépatite auto-immune, cardiopathie sévère, épilepsie mal contrôlée par le traitement.

RÉPONSES

1. Une hépatite chronique active à virus B, ou une cytolysse sans relation avec le VHB chez une porteuse chronique, par exemple une hépatite médicamenteuse. En effet, une augmentation des ALAT peut exister chez un porteur chronique pour d'autres raisons que l'agression du foie par le virus B.
2. Les anticorps anti-HBc IgM : s'ils sont positifs, ils signifient que le VHB est responsable de l'épisode de cytolysse (ALAT augmentées).
3. La recherche de l'antigène HBe et le dosage quantitatif de l'ADN du VHB. Il importe de savoir s'il y a une multiplication du VHB, et quel est le taux d'ADN-HBV par un dosage quantitatif.
4. Il s'agit de la seconde phase (tableau 16.8), qui est la phase de mobilisation des défenses immunitaires avec augmentation des ALAT et diminution du taux d'ADN-HBV.

La mobilisation des lymphocytes cytotoxiques qui agressent le VHB et les hépatocytes explique la diminution de l'ADN, l'augmentation des ALAT et l'activité histologique.

Cas n° 2 : hépatite virale C. Madame X. est âgée de 50 ans. Elle est atteinte d'une hépatite chronique virale C diagnostiquée en juillet 2005.

Lors de la première consultation, l'interrogatoire médical a permis de trouver la notion d'antécédents de toxicomanie intraveineuse vers l'âge de 20 ans.

Elle disposait d'examen biologiques faits à deux reprises à un an d'intervalle ; ces prescriptions ont été faites devant l'existence de douleurs abdominales diffuses prédominant dans l'hypochondre droit.

- ALAT du 10/07/2003 = 100 UI/L.
- ALAT du 10/07/2004 = 80 UI/L.

QUESTIONS

1. Quel signe clinique est le plus souvent révélateur d'une hépatite virale ?
2. Quelles sont les populations à risque d'hépatite virale C ?
3. Comment définit-on le passage à la chronicité d'une hépatite virale ?

Un nouveau bilan biologique et virologique est demandé le 10/08/2005 :

- marqueurs du virus de l'hépatite B :
 - antigène HBs = négatif,
 - anticorps anti-HBs = positif,
 - anticorps anti-HBc = positif ;
- marqueurs du virus de l'hépatite C :
 - Ac anti-VHC (ELISA) = positif,
 - charge virale sérique (PCR) = 190 000 copies/mL,
 - génotypage HCV = 3 a ;
- biochimie du sang :
 - ALAT = 113 UI/L,
 - ASAT = 61 UI/L,
 - TSH = 0,93 mUI/L ;
- hématologie :
 - numération globulaire :
 - leucocytes = 5,8 G/L,
 - hématies = 4,66 T/L,
 - hémoglobine = 13, 8 g/dL ;
 - numération des plaquettes = 180 G/L.

4. Commentez ce bilan.

Une biopsie hépatique est réalisée le 20/08/2005 et conclut à une hépatite chronique fibrosante.

Un traitement par interféron pégylé 1 injection sous-cutanée par semaine associé à la ribavirine 800 mg *per os* est débuté le 1^{er} septembre 2005.

5. Commentez cette prescription.

À la consultation de fin du premier mois de traitement (le 2 octobre 2005), le traitement est renouvelé pour un mois avec NF plaquettes prévue dans 15 jours en raison d'une discrète neutropénie et thrombopénie.

Les résultats sont les suivants :

- numération globulaire
 - leucocytes = 2 G/L,
 - PNN = 0,8 G/L,
 - hématies = 3,39 T/L,
 - hémoglobine = 11,1 mmol/L ;
- numération des plaquettes = 70 G/L.

6. Commentez. Quelle conduite à tenir préconisez-vous ?

À la consultation à la fin du 2^e mois de traitement, les PNN sont 1 G/L et les plaquettes à 150 G/L.

7. Commentez. Quelle conduite à tenir préconisez-vous ?

RÉPONSES

1. La sérologie VHC a été demandée devant l'existence d'une asthénie.
2. Transfusés avant 1991, toxicomanes par voie IV ou nasale, AES, hémophiles.
3. ALAT supérieure à la normale pendant plus de 6 mois.
4. ALAT toujours élevée, hépatite C chronique.
Bilan logique en vu d'un traitement par interféron et en regard de ses effets indésirables. La présence de l'anticorps anti-HBc traduit une infection ancienne et guérie, et s'inscrit bien avec le contexte toxicomane (10 % de formes chroniques pour le VHB et 80 % pour le VHC).
5. À l'heure actuelle, le traitement classique et reconnu d'une hépatite chronique à virus C chez un patient naïf de traitement est l'association interféron pégylé (alpha 2a ou 2b) et la ribavirine. Le niveau de la virémie est bas (inférieur à 2 millions de génomes/mL) et la malade est infectée par le génotype 3 (facteur de bonne réponse au traitement). Dans cette situation, la dernière conférence de consensus de février 2002 recommande une durée de traitement de 24 semaines.
6. Ce bilan à 1 mois 1/2 de traitement confirme la neutropénie et la thrombopénie.
Il est conseillé de diminuer la posologie d'interféron pégylé et de réaliser un nouveau bilan dans 15 jours
7. La remontée des neutrophiles et des plaquettes autorise la poursuite du traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AGENCE NATIONALE POUR LE DÉVELOPPEMENT DE L'ÉVALUATION MÉDICALE. — Diagnostic biologique des hépatites virales. Recommandations et références médicales. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 1099-1123.
- AVIS DU COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS DU 14 AVRIL 1998. — Stratégie vaccinale à l'égard de l'hépatite B. *BEH*, 20, 19 mai 1998.
- BASEGGIO L., RAFFENOT D., MONNERET G. — *Les interférons*. Lyon pharma, 1998, 49, 204-210.
- BOYER N., MARCELLIN P. — L'interféron pégylé : nouveau progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 2000, 24, 767-769.
- EASL — International consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-28 février 1999. Consensus statement. *J. Hepatol.*, 1999, 31, S1-S268.
- HÉPATITE C : DÉPISTAGE ET TRAITEMENT. — Conclusions et recommandations du jury. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1997, 21 (suppl), S202-S216.
- CHANG T.T., GISH R.G., de MAN R., GADANO A., SOLLANO J., CHAO Y.C. *et al.* — BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1001-1010.
- CONFÉRENCE DE CONSENSUS. — Recommandations et références pour le diagnostic biologique des hépatites virales. *Concours Médical*, 1995, 3-22.
- CONFÉRENCE DE CONSENSUS. — Traitement de l'hépatite C. *HAS*, 2002, 1-23. [HTTP://WWW.HAS-SANTE.FR/PORTAIL/UPLOAD/DOCS/APPLICATION/PDF/HEPATITE_C.PDF](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite_C.pdf)
- CONFÉRENCE EUROPÉENNE DE CONSENSUS. — Traitement de l'hépatite B et C chez les patients co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB. *Med. Mal. Inf.*, 2005, 35, 109-120.

- DAVIS G.L., ESTEBAN-MUR R., RUTSGI V., HOEFS J., GORDON S.C., TREPO C. *et al.*, the International Hepatitis Interventional Therapy Group. — Interferon- α 2b alone or in a combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1493-1499.
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. — *Hépatites virales : dépistage, prévention, traitement*. Janvier 1997.
- HAS — *Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques*. Décembre 2006. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_eval techno_mesure_fibrose.pdf
- HAS — *Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique*. Décembre 2006. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/avis_has_tests_non_invasifs_mesure_fibrose_cirrhose.pdf
- HAS — *Hépatite chronique B, guide – affection longue durée*. Octobre 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf
- HAS — *Hépatite chronique C, guide – affection longue durée*. Mai 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf
- HEATHCOTE E.J., SHIFFMAN M.L., COOKSLEY W.G., DUSHEIKO G.M., LEE S.S., BALART L. *et al.* — Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1673-1680
- HOOFNAGLE J.M., DI BISCEGLIE A.M. — The treatment of chronic viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 347-356.
- JANSSEN H.L., van ZONNEVELD M., SENTURK H., ZEUSEM S., AKARCA U.S., CAKALOGLU Y. *et al.* — HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B : a randomised trial. *Lancet*, 2005, 365, 123-129.
- KUCERS A., CROWE S.M., GRAYSON M.L., HOY J.F. — Ribavirin. In: *The Use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs*. Butterworth, Heinemann Eds, 5th ed, Victoria (AUS), 1997, 1812-1833.
- LAI C.L., CHING C.K., TUNG A.K.M. *et al.* — Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA. *Hepatology*, 1997, 25, 241-244.
- LAU G.K., PIRATVISUTH T., LUO K.X., MARCELLIN P., THONGSAWAT S., COOKSLEY G. *et al.* — Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.*, 2005, 352, 2682-2695.
- LEE W.M. — Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1733-1745.
- LINDSAY K.L., TREPO C., HEINTGES T., SHIFFMAN M.L., GORDON S.C., HOEFS J.C. *et al.* — A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2001, 34, 395-403.
- LOK A.S., McMAHON B.J. — American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) : Chronic hepatitis B. https://www.aasld.org/eweb/docs/chronichep_B.pdf
- MARCELLIN P. — Hépatites virales aiguës et chroniques. *Impact Internat.*, 1997, 3, 71-87.
- McHUTCHINSON J.G., GORDON S.C., SCHIFF E.R., SHIFFMAN M.L., LEE W.M., RUTSGI V.K. *et al.* — The Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon α 2b alone or in a combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1485-1492.
- MOLINIE C., BRONSTEIN J.-A. — L'hépatite E. *Hépatogastro*, 1998, 5 (1), 21-26.
- MOUSSALI J., OPOLON P., POYNARD T. — Management of hepatitis C. *J. Viral Hepat.*, 1998, 5 (2), 73-82.
- MORSE G.D., SHELTON M.J., O'DONNELL A.M. — Comparative pharmacokinetics of antiviral nucleoside analogues. *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 24 (2), 101-123.
- PAWLOTSKY J.M. — Prise en charge des malades atteints d'hépatite C. Place des tests virologiques. Conférence de Consensus des 27 et 28 février 2002. *Gastroenterol Clin Biol.*, 2002, 26, B180-7.
- PAYEN J.-L., IZOPET J. — Traitement des hépatites virales C. *Hépatogastro*, 1996, 3 (4), 301-310.
- POYNARD T., LEROY V., COHARD M., THEVENOT T., MATHURIN P., OPOLON P. *et al.* — Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C : effects of dose and duration. *Hepatology*, 1996, 24, 778-789.
- POYNARD T., MARCELLIN P., LEE S.S., NIEDERAU C., MINUK G.S., IDEO G. *et al.* and the INTERNATIONAL HEPATITIS INTERVENTIONAL THERAPY GROUP. — Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*, 1998, 352, 1426-1432.
- REDDY K.R., WRIGHT T.L., POCKROS P.J., SHIFFMAN M., EVERSON G., REINDOLLAR R. *et al.* — Efficacy and safety of pegylated (40kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2001, 33, 433-438.
- SARACCO G., RIZETTO M. — A practical guide to the use of interferon in the management of hepatitis virus infections. *Drugs*, 1997, 53 (1), 74-85.
- STRADER D.B., SEEFF L.B. — New hepatitis A vaccines and their role in prevention. *Drugs*, 1996, 5 (3), 359-366.
- THERIAQUE — 2007. Base de données sur internet. <http://www.theriaque.org>
- VIAL T., DESCOTES J. — Clinical toxicity of the interferons. *Drug safety*, 1994, 10, 115-150.
- WONG D.K.H., CHEUNG A.M., O'ROURKE K., NAYLOR C.D., DETSKY A.M., HEATHCOTE J. — Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B : a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 312-323.
- ZARSKI J.-P., LEROY V., MAYNARD-MUET M. — Traitement de l'hépatite C. *Rev. Prat.*, 1997, 11, 384, 11-15.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	334
Physiopathologie	334
La nécrose cellulaire et la fibrose ont deux conséquences	334
Complications des cirrhoses	334
Anomalies biologiques	335
Étiologie des cirrhoses	336
médicaments utilisés	336
Classification des médicaments	336
Mécanisme d'action	336
Relation structure-activité	339
Pharmacocinétique	339
Critères de choix thérapeutique	340
Traitement de l'adulte	340
Traitement des complications	342
Transplantation hépatique	345
L'immunosuppression associée :	346
Traitement de l'enfant	346
Traitements de la cause	346
Traitement des complications et surveillance ..	346
Traitement de la femme enceinte	347
Optimisation thérapeutique	347
Optimisation posologique	347
Posologies et plan de prises	347
Adaptation posologique	349
Prévention de l'iatropathologie	350
Prévention des risques majeurs	350
Prévention des effets indésirables imputables aux médicaments utilisés dans la cirrhose	350
Conseils au patient	354
Glucocorticoïdes	354
Interférons α	355
Disulfirame	356
D-pénicillamine	356
Naltrexone	356
CE QU'IL FAUT RETENIR	357
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	358
Références bibliographiques	362

17

Traitement de la cirrhose

Chapitre révisé pour cette édition par :

Claire Chapuis

*Interne en pharmacie,
centre hospitalier universitaire,
Grenoble, France*

Emmanuel Germain

*Praticien hospitalier, hépato-gastro-entérologue,
CHU Grenoble, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Gérard Willoquet

*Praticien hospitalier, pharmacien,
centre hospitalier sud-francilien,
Évry, France*

Denis Labayle

*Hépatogastro-entérologue,
Centre hospitalier sud-francilien,
Évry, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La cirrhose survient à la suite de destructions itératives de cellules hépatiques suivies de cicatrisation sous forme d'une sclérose qui découpe le foie en le cloisonnant. Elle se caractérise par une atteinte diffuse du foie, une désorganisation de l'architecture lobulaire, une nécrose cellulaire, une fibrose et des nodules de régénération. Ces lésions sont la conséquence de maladies chroniques qui ont évolué pendant des années. Une fois constituée, la cirrhose est irréversible. L'existence d'une cirrhose, quelle qu'en soit sa cause, expose le malade au risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

LA NÉCROSE CELLULAIRE ET LA FIBROSE ONT DEUX CONSÉQUENCES

- **l'une vasculaire :** les modifications de la vascularisation du foie, secondaires à la sclérose, provoquent une augmentation de la pression du sang dans le système-porte. Pour réduire cette pression, des anastomoses sont mises en jeu entre le système-porte et le système-cave. L'ensemble aboutit à une hypertension dans le système-porte, avec splénomégalie, dilatation des veines de l'œsophage, de l'estomac et de la paroi abdominale. Ce détournement de sang veineux s'accompagne au niveau de l'œsophage de la formation de véritables varices ;
- **l'autre parenchymateuse :** la destruction par la fibrose et l'insuffisance vasculaire du parenchyme hépatique aboutissent à l'insuffisance hépatocellulaire.

Complications des cirrhoses

L'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire sont responsables de complications potentiellement mortelles.

► Complications liées à l'hypertension portale

L'hémorragie digestive due à une rupture des varices œsophagiennes représente une urgence médicale, devant être traitée en secteur de soins intensifs. Elle nécessite une appréciation de l'importance du saignement, une fibroscopie en urgence en l'absence de troubles de conscience. Si c'est le cas, il y a un risque d'inhalation et la fibroscopie sera réalisée après intubation du patient.

► Complications liées à l'insuffisance hépatocellulaire

Ictère. — Il traduit une poussée d'insuffisance hépatique. Isolé, l'ictère doit faire rechercher un carcinome hépatocellulaire. Il peut également être dû à une évolution de la maladie causale (poursuite ou aggravation de l'intoxication éthylique, de l'hépatite virale, etc.).

Encéphalopathie. — De mécanisme encore mal connu, l'encéphalopathie se manifeste par des troubles du com-

portement tels que l'inversion du rythme du sommeil, une alternance d'apathie, d'agitation voire d'agressivité et une instabilité, puis un état confusionnel et une somnolence progressivement croissante. L'encéphalopathie, habituellement déclenchée par un facteur intercurrent comme une hémorragie digestive, une infection ou la prise d'un médicament sédatif, peut être aiguë. L'encéphalopathie chronique est plus rare. Elle témoigne de l'existence d'anastomoses portosystémiques chirurgicales ou spontanées.

► Ascite

C'est à la fois une complication de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatocellulaire. Elle témoigne de l'évolution de la maladie causale : poursuite ou reprise de l'intoxication alcoolique, hémorragie digestive, sepsis ou survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

L'hypoalbuminémie d'une part, due à l'insuffisance hépatocellulaire, responsable d'une diminution de la pression oncotique et d'autre part l'augmentation de la pression osmotique liée à l'hypertension portale, aboutissent à un passage de liquide d'origine plasmatique dans la cavité péritonéale.

Par ailleurs, il existe chez le cirrhotique une hypovolémie périphérique responsable d'une diminution de la pression artérielle rénale. Le rein réagit par une hypersécrétion d'aldostérone, hormone favorisant la rétention d'eau et de sodium. Cette hormone habituellement détruite dans le foie voit son catabolisme diminué du fait de l'insuffisance hépatique (figure 17.1).

Les conséquences hydroélectrolytiques de l'hyperaldostéronisme secondaire de la cirrhose sont :

- une augmentation importante du compartiment extracellulaire et un bilan sodé positif ; la natrémie est souvent normale, voire abaissée ;
- une hypokaliémie qui peut être très abaissée et qui témoigne d'une déplétion potassique majeure avec baisse du potassium intracellulaire ;
- un effondrement du rapport Na^+/K^+ des urines des 24 heures.

Le pronostic des cirrhoses dépend de l'existence ou non de complications. Une des classifications pronostiques les plus utilisées est la classification de Child-Pugh (tableau 17.1) qui prend en compte, à côté des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire, la présence ou non de complications.

Les malades ayant une cirrhose compliquée ont un score des classes B ou C (entre 7 et 15). À l'inverse, la cirrhose bien compensée figure dans la classe A avec un score compris entre 5 et 6 points.

► Autres complications

D'autres complications sont à redouter comme : les infections, le carcinome hépatocellulaire, les complications hématologiques, les complications endocriniennes, le syndrome hépatorénal.

Infections. — Le cirrhotique est particulièrement sensible aux infections ; les plus courantes sont les infections intestinales et urinaires. Le liquide d'ascite peut êtreensemencé par voie sanguine, au moment d'une bactériémie, ou par

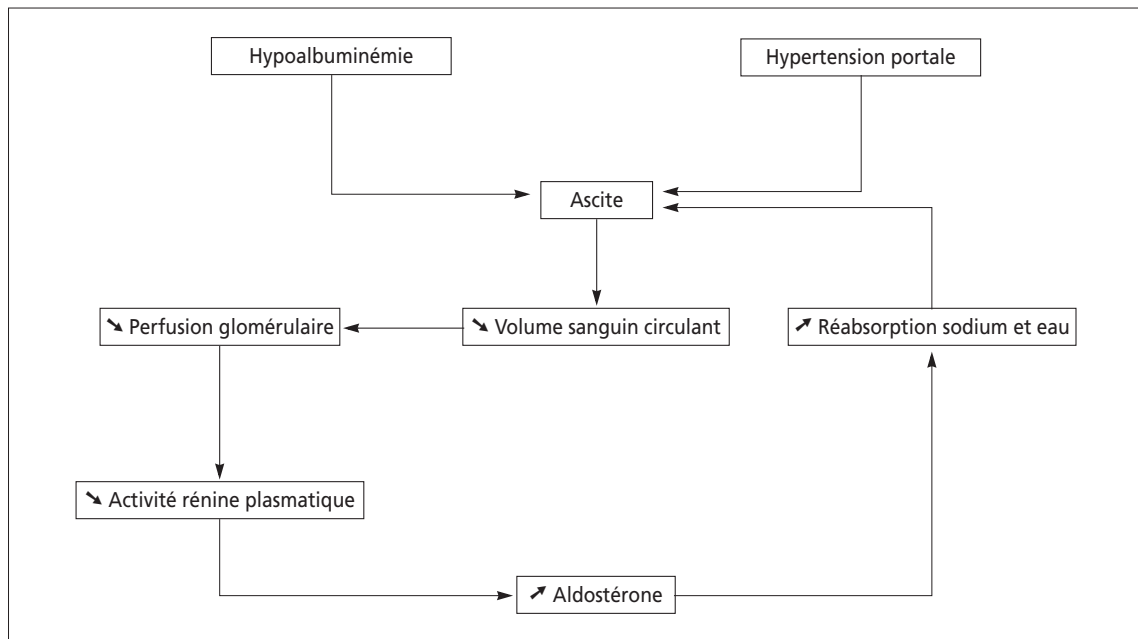


Figure 17.1. Hyperaldostérisme secondaire de la cirrhose hépatique.

Tableau 17.1. Classification de Child-Pugh.

	1 point	2 points	3 points
Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-30	> 30
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40
Encéphalopathie	Absente	Modérée	Coma
Ascite	Absente	Modérée	Importante

Le score est obtenu en additionnant les points pour chaque item.

Score de classe A : 5 à 6 points.

Score de la classe B : 7 à 9 points.

Score de la classe C : 10 à 15 points

translocation bactérienne du tube digestif. Ceci reste une situation relativement fréquente chez les malades cirrhotiques dont l'insuffisance hépatocellulaire est sévère.

La probabilité de survenue de cette infection augmente lorsque la concentration en protéides du liquide d'ascite est inférieure à 10 g/L. En effet, cette faible concentration en protéides indique une diminution de la concentration en complément et autres protéines douées d'une activité opsonisante, ce qui diminue la défense locale contre l'infection.

Carcinome hépatocellulaire. — Toute cirrhose peut se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) puisque le foie cirrhotique est un état précancéreux. L'évolution du CHC est extrêmement variable, son pronostic reste sombre. La transplantation a transformé la survie de ces patients. Celle-ci n'est possible que lorsque les nodules tumoraux sont peu nombreux et de petite taille.

Complications hématologiques. — L'anémie est macrocytaire par carence en folates ou microcytaire, hypochrome, par saignement ou normochrome, normocytaire par hémolyse. Il peut exister une leucopénie (hypersplénisme) ou une hyperleucocytose (infection, hépatite alcoolique, carcinome hépatocellulaire).

Complications endocriniennes. — Les troubles de la régulation glycémique sont fréquents. Il peut exister une gynécomastie et une impuissance chez l'homme, une aménorrhée et une stérilité chez la femme.

Syndrome hépatorénal. — Il s'agit d'une insuffisance rénale fonctionnelle qui complique fréquemment les cirrhoses avec ascite et qui est due à la vasoconstriction des artères rénales. Son début est progressif et caractérisé par une oligurie et une élévation de la créatininémie. Une fois apparue, l'insuffisance rénale est de mauvais pronostic.

Anomalies biologiques

Les principales anomalies biologiques sont :

- une hypoalbuminémie, due à la fois à un déficit de fabrication, une dilution plasmatique et des fuites intestinales ;
- la chute des facteurs de la coagulation, la diminution du taux de prothrombine ayant une valeur pronostique ;
- des anomalies des globulines, l'électrophorèse des protéines plasmatiques mettant en évidence une augmentation des globulines β et γ réalisant un bloc β - γ ;
- des taux de transaminases ASAT et ALAT élevés mais à des taux inférieurs à 5 fois la normale ; les taux de ASAT sont en règle générale supérieurs à ceux de ALAT ;
- des taux de γ -GT pouvant être très élevés (supérieurs à 20 fois la normale).

Étiologie des cirrheses

Les deux grandes causes de cirrhose chez l'adulte sont l'alcool et les virus B et C (95 % des causes). Les autres causes sont beaucoup plus rares.

► Cirrhose alcoolique

L'alcoolisme représente la cause la plus fréquente de cirrhose en France. La cirrhose alcoolique est une affection grave du fait de la fréquence de ses complications, souvent en rapport avec la persistance de l'intoxication alcoolique. Les patients qui boivent de grandes quantités d'alcool de manière répétée augmentent leur tolérance. La dépendance physique accompagnant la tolérance est importante et l'abstinence provoque des effets indésirables qui peuvent conduire à la mort. Il y a une tolérance croisée entre l'alcool et les autres déprimeurs du système nerveux central (barbituriques hypnotiques et benzodiazépines).

► Cirrheses virales

Seuls les virus B et C sont susceptibles d'entraîner une hépatite chronique agressive aboutissant à la cirrhose. Le virus A n'est jamais responsable d'une telle évolution.

► Cirrheses métaboliques

Le syndrome métabolique (associant diabète, dyslipidémie, obésité) est une nouvelle étiologie des cirrheses par le biais d'une stéatose hépatique responsable d'une inflammation hépatique entraînant la fibrose à long terme. L'hémochromatose et la maladie de Wilson sont dues respectivement à un trouble du métabolisme du fer et du cuivre.

► Cirrhose d'origine auto-immune

La ou les causes de la maladie sont inconnues. Il y aurait des facteurs déclenchants et un terrain de susceptibilité génétique particulier. Une cirrhose est présente dans 90 % des cas au moment du diagnostic d'hépatite auto-immune chez l'enfant (Maggiore, 1993).

► Cirrheses biliaires

Elles sont primitives ou secondaires. La première affecte les canaux biliaires intrahépatiques et se caractérise par une cholestase chronique. La seconde se développe à la suite d'une sténose chronique des voies biliaires.

► Cirrheses médicamenteuses

De nombreux médicaments sont susceptibles d'entraîner une altération hépatocytaire importante. Les lésions hépatiques résultent de la toxicité directe du médicament ou d'un mécanisme allergique (tableau 17.2). Une cirrhose hépatique peut succéder à une hépatite cytolytique sévère ou à une hépatite cholestatique prolongée. La maladie hépatique peut continuer à évoluer malgré l'arrêt du médicament responsable. Cette circonstance survient lorsque celui-ci a été stocké en grande quantité dans les tissus et est progressivement libéré dans la circulation sanguine. L'amiodarone (*Cordarone*) en est un exemple.

Tableau 17.2. Médicaments hépatotoxiques pouvant provoquer une cirrhose.

Antibiotiques et anti-infectieux	isoniazide (<i>Rimifon</i>) nitrofurantoïne (<i>Furadoïne</i>)
Médicaments de l'appareil cardiovasculaire	amiodarone (<i>Cordarone</i>) méthylidopa (<i>Aldomet</i>) bosentan (<i>Tracleer</i>)
Antalgiques et anti-inflammatoires	aspirine
Anesthésiques	halothane (<i>Fluothane</i>)
Immunosuppresseurs	léflunomide (<i>Arava</i>)
Psychotropes	chlorpromazine (<i>Largatil</i>)

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Lorsqu'une hépatopathie chronique a été reconnue, il faut si possible éviter son évolution vers la cirrhose. Il est donc essentiel d'agir, chaque fois que possible sur la cause de l'hépatopathie. Une fois la cirrhose constituée, le traitement étiologique reste souvent nécessaire même s'il est moins efficace. À côté du traitement éventuel de la cause, la découverte d'une cirrhose implique, entre autres, des mesures de prévention des complications et leurs prises en charge. On comprend ainsi aisément que les médicaments prescrits dans la cirrhose appartiennent à des classes thérapeutiques diverses.

Classification des médicaments

Les médicaments actuellement commercialisés en France (données extraites du Vidal 2007) destinés à traiter les différentes causes de la cirrhose et leurs complications sont classés dans le tableau 17.3.

Mécanisme d'action

► Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent au niveau nucléaire. Ils pénètrent dans le cytoplasme des cellules cibles, se lient généralement à une protéine réceptrice cytoplasmique qui change de conformation et pénètre dans le noyau où elle module l'activité de l'ADN pour augmenter ou diminuer la synthèse des RNA messagers et des protéines correspondantes.

► Par ces mécanismes, les glucocorticoïdes :

- augmentent la synthèse de lipocortine qui inhibe la phospholipase A2, responsable de la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique participe à la réaction d'inflammation. L'inhibition de la phospholipase A2 entraîne donc une réaction anti-inflammatoire ;
- diminuent la synthèse du TNF (*Tumor Necrosis Factor*), de l'interleukine 1, du t-PA (*Tissu Plasminogen Activator*), des cyclo-oxygénases, des NO-synthétases.

Tableau 17.3. Médicaments du traitement de la cirrhose.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Médicaments de la cirrhose — Traitements étiologiques : cirrhose alcoolique			
Sevrage alcoolique			
acamprosate	<i>Aotal</i>	Comprimé gastrorésistant	333 mg
disulfirame	<i>Espéral</i>	Comprimé sécable	500 mg
disulfirame + nicotinamide + adénine	<i>TTD B3 B4</i>	Comprimé sécable	500 mg + 0,30 mg + 0,50 mg
méprobamate	<i>Equanil</i>	Comprimé sécable	250, 400 mg
naltrexone	<i>Revia</i>	Comprimé sécable	50 mg
Sevrage alcoolique			
oxazépam	<i>Séresta</i>	Comprimé sécable	10, 50 mg
tiapride	<i>Tiapridal, Tiapride Gé à manier avec précaution dans le cadre de la cirrhose</i>	Comprimé sécable	100 mg
thiamine	<i>Bévitine, Bénerva</i>	Comprimé	250 mg
pyridoxine	<i>Bécilan, vitamine B6</i>	Comprimé sécable	250 mg
Hépatite alcoolique surajoutée			
prednisolone	<i>Solupred Hydrocortancyl</i>	Comprimé sécable effervescent Comprimé sécable	5, 20 mg 5 mg
méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	Comprimé sécable	4, 16, 32 mg
Médicaments de la cirrhose — Traitements étiologiques : hépatites virales B et C			
adéfovir dipivoxil	<i>Hepsera</i>	Comprimé	10 mg
interféron $\alpha 2b$	<i>IntronA</i>	Flacon injectable Stylo prérempli	10 ou 18 MUI 18, 30 ou 60 MUI
entécavir	<i>Baraclude</i>	Comprimé	0,5, 1 mg
interféron PEG $\alpha 2b$	<i>Viraféronpeg</i>	Stylo prérempli	50, 80, 100, 120, 150 μg
interféron $\alpha 2a$	<i>Roféron-A</i>	Seringue préremplie	3, 4,5, 6, 9, 18 MUI
interféron PEG $\alpha 2a$	<i>Pégasys</i>	Seringue préremplie	135, 180 μg
lamivudine	<i>Zeffix</i>	Comprimé Solution buvable	100 mg 5 mg/mL
ribavirine	<i>Rébétol Copegus</i>	Gélule Comprimé	200 mg 200 mg
Médicaments de la cirrhose — Traitements étiologiques-cirrhose biliaire primitive			
acide ursodésoxycholique	<i>Délursan Ursolvan</i>	Comprimé Gélule	250 mg 200 mg
Médicaments de la cirrhose — Traitements étiologiques-maladie de Wilson			
D-pénicillamine	<i>Trolovol</i>	comprimé sécable	300 mg
Médicaments de la cirrhose — Traitements étiologiques-cirrhose d'origine auto-immune			
prednisone	<i>Cortancyl</i>	Comprimé Comprimé sécable	1 mg 5, 20 mg
prednisolone	<i>Solupred Hydrocortancyl</i>	Comprimé sécable effervescent Comprimé sécable	5, 20 mg 5 mg
azathioprine	<i>Imurel</i>	Comprimé	25, 50 mg

Tableau 17.3. Médicaments du traitement de la cirrhose. (Suite)

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Médicaments de la cirrhose — Prévention de l'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes			
propranolol	<i>Avlocardyl, Adrexan</i>	Comprimé sécable	40 mg
	<i>Avlocardyl LP</i>	Gélule à libération prolongée	160 mg
	<i>Hémipralon</i>	Gélule à libération prolongée	80 mg
nadolol	<i>Corgard</i>	Comprimé	80 mg
Médicaments de la cirrhose — Traitement de l'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes			
octréotide	<i>Sandostatine</i>	Solution injectable	50, 100, 500 µg/mL
	<i>Sandostatine LP</i>	Poudre pour susp. injectable IM	10, 20, 30 mg
somatostatine	<i>Somatostatine</i>	Solution injectable	0,25, 3, 6 mg
	<i>Modustatine</i>	Solution injectable	2 mg
terlipressine	<i>Glypressine</i>	Solution injectable	1 mg
Médicaments de la cirrhose — Traitement de l'ascite non infectée			
spironolactone	<i>Aldactone</i>	Comprimé, Comprimé sécable	50 mg 75 mg
	<i>Flumach</i>	Comprimé	50, 75 mg
	<i>Practon Gé</i>	Comprimé sécable	50, 75 mg
	<i>Spironolactone Gé</i>	Comprimé sécable	50, 75 mg
	<i>Spiroctan</i>	Gélule	50, 75 mg
	<i>Spironone</i>	Gélule	50, 75 mg
furosémide	<i>Lasilix</i>	Comprimé sécable	40 mg
	<i>Lasilix faible</i>	Comprimé sécable	20 mg
	<i>Lasilix retard</i>	Gélule à libération prolongée	60 mg
	<i>Furosémide</i>	Comprimé sécable	20, 40 mg
hydroxyéthylamidon	<i>Voluven</i>	Solution injectable	30 g/500 mL
	<i>Hyperhes</i>	Solution injectable	60 g/250 mL
	<i>Heafusine</i>	Solution injectable	30 g/500 mL et 50 g/500 mL
	<i>Hestéril</i>	Solution injectable	30 g/500 mL
Médicaments de la cirrhose — Traitement de l'encéphalopathie hépatique			
lactulose	<i>Duphalac</i>	Solution buvable	10 g/c. à s.
	<i>Lactulose Gé</i>	Poudre pour solution buvable	
lactitol	<i>Importal</i>	Poudre pour solution buvable	2,5, 5, 10 g

Les glucocorticoïdes, par leur effet anti-inflammatoire et leucocytaire diminuent les symptômes des maladies à composante immunologique.

► **Diurétiques d'épargne potassique :
spironolactone**

La spironolactone, analogue chimique des minéralocorticoïdes, est un antagoniste compétitif de ces hormones pour la liaison aux sites de fixation spécifiques (récepteurs) des cellules du néphron distal. Elle n'agit qu'en présence de minéralocorticoïdes et prévient la stimulation induite par ces derniers sur la réabsorption de Na⁺ et la sécrétion de K⁺ et H⁺. Malgré une affinité élevée pour les récepteurs de l'aldostérone, *in vivo*, la spironolactone est un antagoniste peu puissant.

► **β-bloquants : propranolol et nadolol**

Ce sont des inhibiteurs β-adrénergiques agissant par un antagonisme compétitif et spécifique des effets β-adrénergiques des catécholamines. Ils réduisent la pression portale en réduisant le débit sanguin splanchnique. La diminution du débit splanchnique est la conséquence de deux actions :

- chute du débit cardiaque (activité β₁) ;
- vasoconstriction splanchnique (activité β₂).

► **Médicaments vasoactifs**

Il s'agit de l'octréotide, la somatostatine, la terlipressine. Ces médicaments sont actifs dans l'hypertension portale en diminuant le flux sanguin splanchnique, en abaissant la résistance vasculaire intrahépatique et la pression dans les varices œsophagiennes. Les effets vasoconstricteurs de la

terlipressine résultent de la stimulation de récepteurs de type V1, couplée au métabolisme des phosphoinositides membranaires, entraînant l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium.

Relation structure-activité

► Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes dérivent du noyau stéroïde prégnane. Des fonctions sont indispensables à l'activité glucocorticoïde :

- cycle A : la double liaison 4-5 et la fonction cétone en C3 ;
 - cycle C : groupe hydroxyle en C11 β ;
 - cycle D : groupe hydroxyle en C17 α ; hydroxyle en C21.
- La prednisolone et la méthylprednisolone se caractérisent par :
- une double liaison en 1-2 qui augmente l'activité anti-inflammatoire par rapport à l'activité minéralocorticoïde ;
 - le méthyl en 6 α (méthylprednisolone) augmente légèrement l'action anti-inflammatoire.

► Diurétiques d'épargne potassique : spironolactone

La spironolactone dérive du noyau stéroïde prégnane. On retrouve des fonctions communes à l'aldostérone, indispensables à l'activité minéralocorticoïde : double liaison en 4-5 et fonction cétone en C3.

L'action antiminéralocorticoïde de la spironolactone est obtenue par l'introduction d'un cycle lactone en C17 sur le cycle D.

► β -bloquant : propranolol

Le propranolol comme la plupart des β -bloquants est un aryl-oxy-propanolamine. Il possède au moins un carbone asymétrique en β sur la chaîne latérale, à l'instar des agonistes naturels. Seul le dérivé lévogyre est doué d'activité β -bloquante.

► Médicaments vasoactifs

• Terlipressine

Les parties de la molécule essentielles à l'activité sont :

- 1 acide aminé basique en 8 ;
- 1 pont disulfure en 1-6 ;
- 2 acides aminés aromatiques en 2 et en 3.

La terlipressine est un analogue structural de la vasopressine ou hormone antidiurétique.

• Octréotide

L'octréotide est un analogue structural de l'hormone naturelle hypothalamique, la somatostatine. L'octréotide comporte 8 acides aminés contre 14 à la somatostatine qui possède un pont disulfure.

Pharmacocinétique

► Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes les plus classiquement utilisés sont la prednisolone et la méthylprednisolone. L'absorption

per os est rapide. La fixation aux protéines plasmatiques dépend de la protéine (faible affinité et forte capacité) sur l'albumine et forte affinité et faible capacité sur la transcortine ou CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*). Ces deux phénomènes entraînent une cinétique non linéaire.

Le métabolisme hépatique se fait par inactivation par réduction de la double liaison en position 4-5 ainsi que l'oxydation en position 11. Ces composés sont ensuite glucuro- ou sulfo-conjugués. Il existe des interactions avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques.

L'élimination est rénale. Les demi-vies d'élimination plasmatique (environ 200 min) sont très inférieures aux demi-vies biologiques (18-36 h).

► Diurétiques d'épargne potassique : spironolactone

L'absorption digestive est rapide (70 %). La distribution montre une forte fixation aux protéines plasmatiques et un passage de la barrière placentaire. Le métabolisme est hépatique, l'un des principaux métabolites, la canrénone, étant active pharmacologiquement et contribuant très largement à l'effet final (30 à 60 %). L'élimination est biliaire et rénale avec une demi-vie plasmatique de 15 heures.

► β -bloquants

Propranolol. — Le propranolol est un médicament très liposoluble. Son absorption digestive est rapide et complète. Il se fixe aux protéines plasmatiques à 90-95 %. Son métabolisme est hépatique avec l'existence d'un phénomène de premier passage hépatique. Une ingestion concomitante à celle d'aliments peut réduire l'importance de ce phénomène de premier passage et augmenter sa biodisponibilité (initialement de 20 à 30 %). Il se forme un métabolite actif, le 4-hydroxy-propranolol après hydroxylation du noyau aromatique. L'élimination des métabolites glucuro- et sulfo-conjugués est rénale. Le propranolol, sujet au premier passage hépatique, voit sa biodisponibilité dépendre de la dose administrée. La biodisponibilité des petites doses est faible, mais elle tend à s'accroître progressivement si l'on augmente les doses. Les concentrations sanguines ne sont pas directement proportionnelles aux doses administrées avec une importante variation interindividuelle (d'un facteur 20). Le propranolol présente un grand volume de distribution et, en particulier, une très bonne diffusion dans le cerveau et les poumons. La demi-vie plasmatique est courte (3 heures).

Nadolol. — Le nadolol est un médicament hydrosoluble. Il ne passe pas ou peu la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique la rareté de ses effets centraux. Son absorption est incomplète. Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 30 %. La biodisponibilité d'environ 30 % n'est pas affectée par l'alimentation. Le nadolol n'est pas métabolisé par le foie, il n'y a donc pas d'effet de premier passage hépatique. L'élimination se fait sous forme inchangée, aux trois quarts par le rein. La demi-vie d'élimination plasmatique, initialement de 16 à 24 heures, est augmentée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, ce qui nécessite une adaptation posologique dans ces populations.

► **Médicaments vasoactifs**

Octréotide. — Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 65 %. Le métabolisme s'effectue au niveau du tractus gastro-intestinal pour conduire à des enchaînements peptidiques de plus faible poids moléculaire. Son élimination est essentiellement biliaire (80 %) sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique est de 45 min.

Somatostatine. — Elle subit une dégradation enzymatique au niveau plasmatique et sa demi-vie plasmatique est de 3 min.

Terlipressine. — Sous l'action d'endopeptidases plasmatiques et tissulaires, la terlipressine est progressivement métabolisée en lysine-vasopressine qui est l'hormone biologiquement active. Celle-ci apparaît dans le plasma en 40 à 60 min après l'injection de terlipressine. Sa concentration maximale est atteinte au bout de 2 heures. L'élimination est rénale.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT DE L'ADULTE

► **Traitements de la cause**

• **Cirrhose alcoolique**

Prise en charge de l'intoxication alcoolique

L'arrêt de l'intoxication alcoolique doit être complet et définitif. Dans ces conditions, le risque de survenue d'une complication est diminué. En revanche le risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire reste présent.

La cure de désintoxication ou cure de sevrage, si elle est nécessaire chez le sujet dépendant, n'est pas obligatoirement l'unique réponse pour tous les sujets alcooliques. La maladie alcoolique est une maladie au long cours nécessitant un projet thérapeutique à long terme.

Avant le sevrage

Il est nécessaire d'évaluer pour les traiter :

- l'état des organes le plus souvent touchés par l'alcool en cherchant des signes d'insuffisance hépatique, de saignements gastro-intestinaux, d'arythmie cardiaque ou de troubles de la glycémie ou de l'équilibre électrolytique ;
- les carences diverses liées à l'alcoolisation, en particulier les vitamines B₁, B₆ mais aussi A, PP, et C. Elles découlent des carences alimentaires par anorexie, malabsorption et maldigestion.

Il convient d'éviter en raison des risques de potentialisation avec l'alcool, le recours aux benzodiazépines, aux β -bloquants et au disulfirame.

Lors du sevrage

Arrêt de l'alcool. — Le vinaigre et toute autre forme d'alcool « moins visible » sont à supprimer (formes sirops, ampoules et solutions buvables, etc.).

Hydratation suffisante. — Afin de prévenir un syndrome de sevrage, elle doit être obtenue sous forme de boissons abondantes, eau, jus de fruits, bouillons. Des perfusions de sérum glucosé et de sérum physiologique peuvent être utilisées pour compléter cet apport liquidien qui doit être de 2 à 3 L/jour.

Vitaminothérapie B₁-B₆ et oligothérapie. — Les carences vitaminiques, notamment en vitamines du groupe B, cofacteurs enzymatiques cérébraux, et en oligo-éléments sont fréquentes et parfois sévères.

Sédation. — Elle doit être utilisée avec la plus grande prudence et seulement si la cirrhose n'est pas décompensée. La prescription d'anxiolytiques est recommandée lorsque l'on retrouve dans les antécédents des symptômes de sevrage au réveil : tremblements, sueurs, angoisses, calmés par l'absorption d'alcool ou des antécédents de crise convulsive. La privation de l'effet dépresseur central de l'éthanol génère des symptômes pouvant être diminués par l'administration d'un autre dépresseur du système nerveux central. Le méprobamate et les benzodiazépines offrent la plus large marge de sécurité et sont, pour cette raison, les médicaments préférés du sevrage. Pour éviter les fluctuations rapides des concentrations sanguines qui pourraient augmenter le risque de crises épileptiques, des produits à demi-vie plus longue (diazépam) peuvent être utilisés.

La durée de sevrage ne doit pas être inférieure à 10 jours. Cette période de sevrage doit s'accompagner d'une prise en charge psychothérapeutique habituellement commencée avant le sevrage et poursuivie au-delà. Elle comprend une psychothérapie individuelle de soutien réalisée par le médecin traitant ou un médecin spécialiste dans le cadre d'un Centre d'hygiène alimentaire : CHA. Les thérapies de couples et familiales sont fondamentales. Les associations d'anciens buveurs apportent un soutien très efficace. Elles mettent en œuvre des réunions, des visites à domicile et des informations concernant l'alcoolisme.

Après le sevrage

Les antalgiques et la vitaminothérapie restent indispensables pour assurer le confort de vie et éviter les complications notamment neurologiques. L'indication des benzodiazépines et du méprobamate doit être bien mesurée et de court terme car le problème posé est le remplacement d'une toxicomanie par une autre. Les troubles du sommeil tendent à disparaître après le sevrage. Leur persistance ou leur aggravation doit faire évoquer une pathologie dépressive imposant un traitement antidépresseur.

La naltrexone est utilisée en traitement adjuvant dans le maintien de l'abstinence dans le cadre d'une prise en charge globale. Le mécanisme d'action de la naltrexone chez le sujet alcoolodépendant n'est pas complètement élucidé. Toutefois, une interaction avec le système opiacé endogène semble jouer un rôle important. Chez l'homme, la consommation d'alcool entraînerait une sécrétion d'opiacés endogènes. La naltrexone n'entraîne pas d'effet répulsif et ne provoque pas d'effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool. Son effet principal serait une diminution du risque de rechute vraie (consommation incontrôlée) en cas

de consommation d'alcool. À un degré moindre, elle semble également avoir un effet sur l'envie de boire.

Traitement antabuse. — Un traitement antabuse de l'alcool peut être entrepris. Il vise à traiter la dépendance psychologique. Son principe est d'inciter le malade à une abstinence absolue grâce à la prise quotidienne de disulfirame (*Espéral*). En cas d'ingestion d'alcool, le disulfirame bloque la dégradation de l'acétaldéhyde provoquant pendant 20 à 30 min des effets de vasodilatation généralisée avec rougeur, bouffées vasomotrices, tachycardie et vomissements. Le but n'est pas de créer le dégoût mais d'amener le patient à « tenir » pendant 24 heures. Celui-ci participe ainsi à sa propre thérapeutique. Pour être efficace, le traitement doit être poursuivi de 12 à 18 mois. Sa prescription répond à plusieurs règles :

- jamais de prescription sans sevrage (alcoolémie nulle) ;
- jamais de prescription à l'insu du malade ;
- prescription dans un projet thérapeutique, discuté et choisi avec le patient ;
- information préalable sur l'action du produit.

Les implants, longtemps utilisés dans le passé, ont été retirés du marché.

Diminution de l'appétence à l'alcool. — L'acamprosate (*Aotal*) médicament gabaergique spécifique de la maladie alcoolique, n'est pas un médicament de sevrage. Néanmoins, des données pharmacocinétiques semblent montrer l'intérêt de sa prescription dès le début du sevrage pour diminuer l'appétence à l'alcool, bien qu'on ne dispose que peu de travaux. Ce médicament est à éviter chez les personnes âgées.

Hépatite alcoolique aiguë surajoutée à la cirrhose

En cas d'hépatite alcoolique aiguë ajoutée à la cirrhose, la corticothérapie est indiquée dans un certain nombre de situations :

- encéphalopathie hépatique ;
 - absence d'hémorragie digestive et d'infection ;
 - maladie sévère avec un score de Maddrey supérieur à 32.
- Le score de Maddrey est calculé à partir du temps de Quick et du taux de bilirubine. Il est d'autant plus élevé que ces deux paramètres sont importants.

► Cirrheses virales

• Cirrhose virale B

Un traitement antiviral doit être discuté en cas de cirrhose virale B. Il est surtout indiqué chez les patients cirrhotiques appartenant à la classe A de Child-Pugh. En cas de cirrhose décompensée, le traitement à l'interféron α reste contre-indiqué. Le traitement antiviral ne peut être discuté que dans la cirrhose virale B avec multiplication active du virus. Le pronostic de la cirrhose virale B en l'absence de traitement est souvent mauvais. Quand l'hépatite B a atteint le stade de cirrhose, la multiplication virale est souvent arrêtée. Chez quelques malades cependant, elle persiste et un traitement antiviral est à tenter pour limiter l'aggravation de l'atteinte hépatique.

L'interféron α (*Roféron*, *Intron A*) ou maintenant peginterféron (*Pégasys*, *Viraféronpeg*) a non seulement un effet antiviral, mais aussi une action antifibrosante. L'interféron reste d'un emploi difficile en cas de cirrhose ; une aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire peut survenir en début de traitement. C'est pourquoi le traitement doit être initié à doses faibles. La durée de traitement est de 4 à 6 mois. La lamivudine, analogue nucléosidique, initialement développée dans le traitement de l'infection par le VIH, et maintenant traitement de choix chez le cirrhotique, a l'avantage d'une administration orale et d'une très bonne tolérance. Elle est administrée sur 12 mois. Cependant des résistances se développent (variants YMDD) dont le taux progresse de façon croissante avec la durée du traitement et l'association ou le passage à d'autres traitements doivent être envisagés. L'adéfovir, alternative thérapeutique, est le premier analogue nucléotidique développé dans le traitement de l'hépatite B chronique. Il est actif contre les souches sauvages résistantes à la lamivudine *in vitro*. De plus, il peut être administré chez l'insuffisant hépatique. Le ténofovir (*Viread*), analogue de l'adéfovir, a également une activité sur le virus de l'hépatite B (indication non officiellement reconnue à ce jour), il serait plus efficace avec moins de résistances que l'adéfovir.

Une nouvelle molécule est disponible en Europe depuis juillet 2006, l'entécavir (*Baraclude*), analogue nucléosidique de la guanosine avec une activité inhibitrice de la transcriptase inverse. Son efficacité antivirale est supérieure à celle de la lamivudine et de l'adéfovir. Elle est efficace en cas de résistance à la lamivudine mais à plus forte dose.

• Cirrhose virale C

Le traitement de l'hépatite chronique C a connu un net progrès grâce aux traitements combinés : interféron $\alpha 2b$ et ribavirine. Cette association est indiquée chez les patients ayant au moins 18 ans et présentant une pathologie hépatique compensée :

- ayant été traités au préalable par interféron α pendant au moins 6 mois, ayant répondu au traitement (normalisation des transaminases sériques en fin de traitement) et ayant rechuté, ou :
- n'ayant jamais été traités, ayant des transaminases sériques élevées et, sur la ponction biopsie hépatique, une fibrose supérieure ou égale à F1 et un score d'inflammation supérieur ou égal à A2.

Les patients non répondeurs à l'interféron en monothérapie peuvent être traités par la bithérapie interféron α + ribavirine, bien que l'efficacité de ce traitement reste à prouver.

En cas d'hépatite chronique à virus C, l'existence d'une cirrhose compensée (grade A de Child-Pugh) ne modifie pas le traitement qui reste l'association interféron-ribavirine. Par contre, une cirrhose décompensée est une contre-indication à l'utilisation de la ribavirine.

Une étude prospective randomisée a démontré que l'incidence du carcinome hépatocellulaire diminue de façon très significative chez les patients ayant une cirrhose virale C, selon qu'ils ont été traités ou non par l'interféron (Nishiguchi, 1995).

► **Traitements des autres causes**

• **Cirrhoses métaboliques**

Dans la maladie de Wilson, le traitement par la D-pénicillamine (*Trolovol*) prévient le développement de la cirrhose et des manifestations nerveuses. Ce médicament doit être prescrit à posologie très progressive, à vie.

• **Cirrhose d'origine auto-immune**

L'évolution spontanée des hépatites auto-immunes est sévère en présence de cirrhose.

Le traitement immunosuppresseur a un double but :

- obtenir la rémission de la maladie grâce à une corticothérapie (prednisone ou prednisolone) ;
- maintenir cette rémission en poursuivant la corticothérapie à la dose la plus faible possible ou en prenant le relais par l'azathioprine (*Imurel*). Celle-ci n'agit qu'au terme de 6 à 8 semaines. Elle doit être commencée avant l'interruption de la corticothérapie.

Si l'on n'obtient pas de réponse suffisante ou si le traitement est mal toléré, on peut avoir recours au mycophénolate mofétil (*Cellcept*), au tacrolimus (*Prograf*) ou à la ciclosporine (*Néoral*).

L'interruption progressive du traitement doit être tentée après 2 à 3 ans. Une rechute est observée chez 50 % des patients, imposant une reprise du traitement, le plus souvent à vie, avec une corticothérapie à la dose la plus faible possible.

• **Cirrhose biliaire primitive**

L'administration prolongée d'acide ursodésychoylique, en déplaçant les acides biliaires endogènes et en limitant leur cytotoxicité peut avoir un effet bénéfique. Ce traitement est nettement plus efficace au stade précoce de la maladie qu'à un stade avancé.

Traitement des complications

► **Hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes**

La maladie ulcéreuse et l'hypertension portale restent les deux grandes causes responsables des saignements les plus graves. Plus d'un tiers des patients atteints de cirrhose développent une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes. La prévision du risque hémorragique fait apparaître comme facteur essentiel la présence de varices œsophagiennes de grosse taille, surtout quand elles présentent des macules rouges à leur surface. En l'absence de traitement, la mortalité est évaluée entre 30 et 50 %. L'amélioration du traitement endoscopique et l'adjonction du traitement médicamenteux ont révolutionné le pronostic de ces patients.

Prophylaxie des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes chez les patients cirrhotiques

Le traitement préventif a pour but de diminuer le risque de ruptures de varices œsophagiennes chez le cirrhotique mais ne modifie pas l'évolutivité de la maladie hépatique et a donc peu d'effet sur la survie globale des patients.

β-bloquants. — Ils doivent être proposés chez les malades qui n'ont pas de contre-indication ou d'intolérance à ce traitement, soit 80 à 85 % des patients. Chez les malades traités, le risque d'hémorragie et la mortalité sont respectivement abaissés de 46 % et de 25 %. Les β-bloquants non cardiosélectifs ont plus d'effets hémodynamiques bénéfiques sur l'hypertension portale que les β-bloquants cardiosélectifs (Poynard, 1991). Le propranolol (*Avlocardyl*) est habituellement prescrit dans cette indication. Le nadolol (*Corgard*) a aussi une efficacité démontrée. Les β-bloquants ne sont efficaces que chez 60 % des patients environ. L'efficacité du traitement est limitée à la période de prise du médicament. Une bonne observance est indispensable (contrôlée par la mesure de la fréquence cardiaque) ; en effet, des hémorragies digestives ont été attribuées à l'arrêt brutal des β-bloquants par phénomène rebond de stimulation adrénergique. Ce traitement est instauré pour une durée indéfinie et ne doit pas être interrompu. Les β-bloquants sont bien tolérés. Il est habituel de proposer la prophylaxie à des patients ayant de grosses varices œsophagiennes, de grade 2 ou 3, car ce sont ces malades qui présentent un risque hémorragique. Chez les patients présentant des contre-indications, une intolérance ou une mauvaise observance, on recommande une prophylaxie primaire par ligature des varices.

Dérivés nitrés et diurétiques (spironolactone). — Inefficaces en monothérapie, leur bénéfice en association aux β-bloquants n'est pas établi en prophylaxie primaire.

La figure 17.2 résume la stratégie thérapeutique de la prévention de l'hémorragie digestive chez des malades cirrhotiques qui n'ont jamais saigné ; il s'agit de la prévention primaire.

• **Traitement des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes**

Toute hémorragie digestive chez un patient cirrhotique nécessite une hospitalisation d'urgence. Le traitement repose d'abord sur une réanimation efficace (Bernades, 1990). Les troubles hémodynamiques doivent être contrôlés ; les perfusions de macromolécules doivent corriger l'hypovolémie, sans pour autant provoquer d'hypervolémie, favorisant la rupture de varice. En cas d'état hémodynamique instable, la transfusion de sang O négatif est recommandée. Il convient de prévenir deux facteurs de risques hémorragiques importants :

- l'encéphalopathie hépatique, en évitant les médicaments anxiolytiques et le métoclopramide (*Primpéran*). Le lactulose ou le lactitol oral sont utilisés chez les patients présentant ou développant une encéphalopathie ;
- l'infection par la prescription d'une fluoroquinolone : le schéma recommandé est la norfloxacine 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours. La prévention est systématique. Plusieurs conférences de consensus dont BAVENO IV en 2005 ont fait la synthèse des résultats des études contrôlées randomisées. Ainsi :
- le traitement de référence est la ligature élastique qui consiste en une strangulation de la varice entraînant une interruption du flux sanguin et occasionnant une stase qui aboutit à une thrombose locale ;

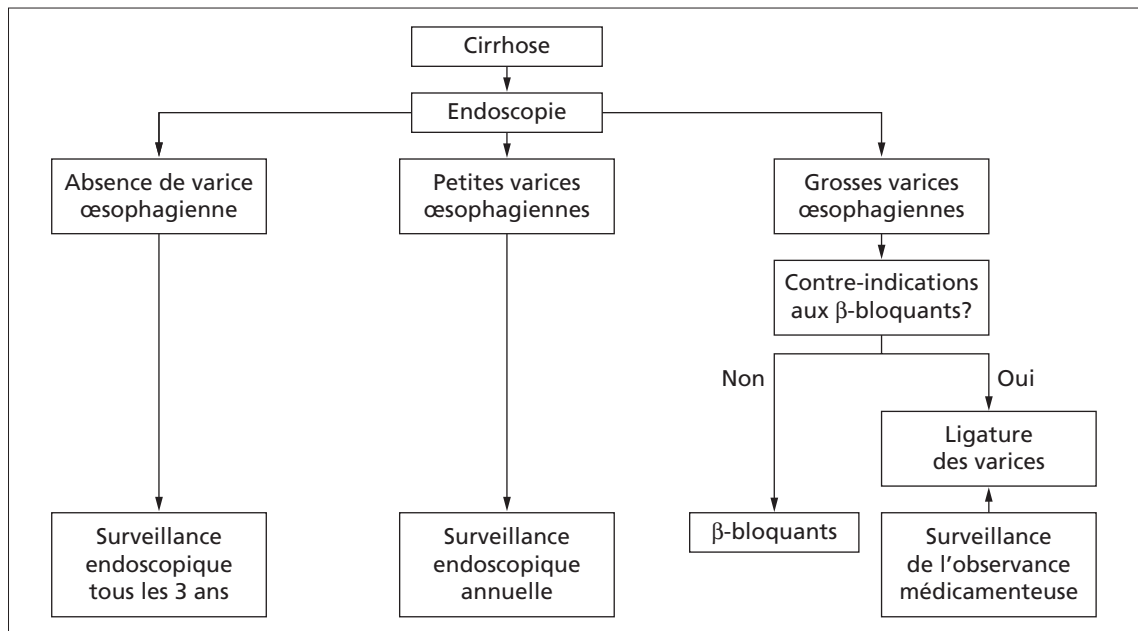


Figure 17.2. Prévention primaire de l'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiques chez les patients cirrhotiques.

- en cas de difficulté de traitement par ligature, la sclérotérapie reste possible. Cette technique endoscopique a pour but d'arrêter l'épisode hémorragique par injection locale d'un produit sclérosant (polidocanol, oléate d'éthanolamine, tétradécyle sulfate de sodium) dont le principe d'action est d'induire une thrombose de la varice et une réaction inflammatoire aboutissant à une fibrose ;
- les médicaments vasoactifs permettent de façon comparable d'arrêter l'hémorragie (Pauwels, 1994). La somatostatine et l'octréotide ont la même efficacité que la terlipressine mais offrent une meilleure tolérance. De récentes études montrent qu'on pourrait obtenir de meilleurs résultats en associant les médicaments vasoactifs aux scléroses (Besson, 1995). Il est également souhaitable d'administrer les médicaments vasoactifs le plus tôt possible, c'est-à-dire avant l'arrivée à l'hôpital (Levacher, 1995) ;
- la sonde de tamponnement de Blakemore est à réserver aux échecs des précédents traitements médicaux et aux hémorragies cataclysmiques qu'elle peut arrêter immédiatement ;
- en termes de prévention secondaire, chez un malade qui a eu une rupture de varice œsophagienne dont l'hémostase a été obtenue avec des moyens médicaux, la prévention de la récurrence est assurée par la ligature ou la sclérotérapie endoscopique, de préférence avec β -bloquant associé ; en cas d'échec de ces deux méthodes associées, une intervention chirurgicale ou une anastomose porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) peut être proposée. La ligature entraîne une éradication des varices plus rapide et moins

de complications. La sclérose des petites varices résiduelles complète le traitement par les ligatures.

Le tableau 17.4 résume la stratégie thérapeutique.

Tableau 17.4. Stratégie du traitement hémostatique des hémorragies par rupture de varices œsophagiques chez le cirrhotique.

1. À l'admission	1^{er} choix : traitement endoscopique, ligature ou sclérotérapie et médicaments vasoactifs prescrits le plus tôt possible, en attente du traitement endoscopique. Somatostatine ou octréotide ou terlipressine (2 à 5 jours de traitement) 2^e choix : tamponnement Mise en place d'une sonde de Blakemore pendant 24 heures
2. Si persistance du saignement	Nouveau traitement endoscopique
3. Si persistance après le 2^e traitement endoscopique	Chirurgie ou anastomose porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS)

► Ascite

L'ascite des cirrhoses est la conséquence d'une réabsorption excessive d'eau et de sodium par le rein que l'hypertension portale localise à la cavité péritonéale. La cause de l'anomalie rénale est l'insuffisance hépatique. La survenue d'une ascite au cours d'une cirrhose est un signe de mauvais pronostic. Le traitement du syndrome œdémato-

ascitique du cirrhotique est assez simple lors des premières poussées. Il devient plus complexe et moins efficace lorsque les poussées d'ascite se répètent.

Avant la mise en route du traitement, il convient d'apprécier le statut hydroélectrolytique du malade, sa fonction rénale, la natriurèse et la kaliurèse.

• **Si l'ascite est de faible abondance et bien tolérée**

L'hospitalisation n'est pas indispensable. Le traitement repose sur :

- une restriction sodée (20 mEq/24 h) ;
- l'éviction des médicaments favorisant une rétention hydrosodée.

L'efficacité du traitement se juge sur la courbe de poids : une perte de 500 g/jour est nécessaire et suffisante.

• **Si le traitement est inefficace et/ou l'ascite importante**

L'hospitalisation s'impose. Le traitement repose sur :

- les **règles hygiéno-diététiques** précédentes ;
- une **restriction hydrique** 1 000 mL/24 h seulement si la natrémie est inférieure à 130 mmol/L ;
- la **ponction d'ascite évacuatrice** qui est le traitement de base. C'est un moyen de traiter l'ascite plus rapidement. Les ponctions évacuatrices de grand volume, supérieures à 2 L en plusieurs fois ou mieux, en une fois, sont efficaces et anodines à condition qu'elles soient pratiquées avec des précautions d'asepsie rigoureuse et qu'elles soient associées à des perfusions de produits entraînant une expansion volémique (albumine, hydroxyéthylamidon). Au-delà de 5 L, on recommande l'albumine humaine à 20 % (20 g pour 3 l d'ascite). Cette compensation volémique permet d'éviter les complications métaboliques et notamment d'un syndrome hépatorénal et réduit la mortalité. Les ponctions ont l'avantage de pouvoir être utilisées chez les patients pour qui les diurétiques sont inefficaces ou contre-indiqués ;
- un **traitement diurétique** : ces médicaments doivent être utilisés en complément du régime sans sel et du repos (après 8 à 10 jours) lorsque ces deux dernières mesures s'avèrent insuffisamment efficaces. Les diurétiques constituent un traitement d'entretien après évacuation par ponction. L'importance de l'hyperaldostérisme secondaire dans cette situation pathologique conduit à utiliser la spironolactone (*Aldactone*). Elle est préférée aux autres diurétiques d'épargne potassique en raison de son effet plus progressif et plus prolongé sur la natriurèse, permettant un meilleur contrôle hydroélectrolytique. La posologie de la spironolactone est progressivement augmentée en fonction de l'efficacité, en sachant qu'une latence d'environ 2 à 3 jours existe avant le plein effet de ce médicament. Pour obtenir l'efficacité optimale, le furosémide (*Lasilix*) est souvent associé à la spironolactone. Cette association renforce l'action natriurétique tout en freinant la fuite potassique. Le furosémide, diurétique de l'anse, pallie les risques d'insuffisance rénale fonctionnelle en aug-

mentant le flux sanguin rénal ; par ailleurs, il exerce une puissante inhibition de la réabsorption du sodium.

L'objectif du traitement est d'obtenir une perte de poids d'environ 1 kg tous les 2 jours. Ce rythme ne peut être dépassé au risque de complications métaboliques. L'absence de perte de poids associée à une importante natriurèse indique que le régime sans sel n'est pas suivi. La posologie de la spironolactone est progressivement diminuée ; l'arrêt de son administration doit intervenir quelques jours avant assèchement complet de l'ascite. Après régression de la poussée œdémato-ascitique, les diurétiques sont arrêtés et le régime sans sel strict pour suivi. La surveillance concerne :

- l'efficacité du traitement : perte de poids (500 g/jour) et la diurèse des 24 heures ;
- la tolérance du traitement : natrémie, kaliémie et créatininémie.

Une natrémie inférieure à 130 mmol/L, une kaliémie supérieure à 5,5 mmol/L et une créatininémie supérieure à 100 mmol/L imposent l'arrêt du traitement.

• **En cas de récurrence**

Elle nécessite la reprise du même schéma thérapeutique. Elle est le plus souvent liée à un régime sans sel non suivi. En fait, la résistance de l'ascite au traitement est souvent en rapport avec une complication, en particulier un syndrome hépato-rénal. La résistance aux moyens thérapeutiques conduit au tableau d'ascite réfractaire.

• **En cas d'ascite réfractaire**

L'ascite réfractaire pose un problème thérapeutique difficile. Elle s'observe habituellement chez des malades ayant une insuffisance hépatique sévère.

Les techniques de valve péritonéo-jugulaire et unidirectionnelle de Leveen ne sont plus utilisées et ne doivent plus l'être au profit du TIPS.

Les anastomoses porto-systémiques chirurgicales ou par voie transjugulaire sont efficaces mais exposent au risque d'encéphalopathie hépatique.

• **En cas d'infection du liquide d'ascite (ILA)**

Le liquide d'ascite peut êtreensemencé par voie sanguine au moment d'une bactériémie ou par translocation bactérienne du tube digestif. Celles-ci sont fréquentes chez le malade cirrhotique avec insuffisance hépatique sévère. Les germes habituellement isolés sont les entérobactéries et les entérocoques.

C'est une urgence thérapeutique. Le traitement antibiotique doit être débuté après les prélèvements bactériologiques (ascite, ECBU, hémocultures) et être adapté secondairement à l'antibiogramme. Plusieurs protocoles sont possibles :

- céfotaxime (*Claforan*) 4 g/jour en IV pendant 5 jours ;
- amoxicilline + acide clavulanique 1 g/125 mg 3/jour IV avec un relais oral après 24 h pendant 7 jours ;
- ofloxacine (*Oflozet*) 200 m x 2/jour *per os* ou en IV pendant 7 jours.

Il est impératif d'y associer un traitement par albumine 1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3 afin d'éviter l'apparition d'un syndrome hépatorénal.

Après une première ILA, l'antibiotique recommandé est la norfloxacine à 400 mg/jour durant 4 à 20 mois.

► Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie aiguë est habituellement déclenchée par un facteur intercurrent. Il peut s'agir :

- d'une hémorragie digestive, même minime ;
- toute infection et notamment l'infection spontanée d'ascite ;
- de la prise d'un médicament sédatif même donné à dose faible. Il peut en effet s'accumuler chez un patient ayant des capacités de métabolisme hépatique diminuées (très fréquent) ;
- de la prise de diurétiques ;
- d'un désordre métabolique (plus rarement) :
 - une hyponatrémie souvent liée à un traitement diurétique,
 - une dyskaliémie,
 - une déshydratation.

L'encéphalopathie hépatique s'explique par la pénétration dans le cerveau de substances neurotoxiques traversant la barrière hémato-méningée et inhibant de façon réversible l'activité cérébrale.

Le traitement consiste en :

- un régime pauvre en protides (40 g/jour) ;
- des lavements évacuateurs après hémorragie digestive ;
- lactulose (*Duphalac*) ou lactitol (*Importal*) qui diminuent l'ammoniogenèse locale en accélérant le transit par acidification du liquide intestinal. Ce traitement n'est efficace que s'il est donné en quantité suffisante pour induire des selles molles ou liquides.

Des études récentes ont proposé l'utilisation du *Lévocabnil* (L-carnithine) à raison d'un flacon *per os* matin et soir essentiellement chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique récidivante.

► Infections

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les cirrhotiques, particulièrement en cas d'hospitalisation (Pateron, 1995). Les malades les plus exposés aux risques infectieux sont ceux atteints de cirrhose alcoolique et d'insuffisance hépatique sévère. Les principales infections en cause sont urinaires, pulmonaires, endocardiaques, cutanées et tuberculeuses. La gravité potentielle des infections bactériennes du cirrhotique est telle que le traitement antibiotique doit être instauré sans délai, l'antibiothérapie étant adaptée secondairement en fonction des germes isolés. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les bacilles Gram négatifs, plus rarement les germes anaérobies, les entérocoques, *Streptococcus pneumoniae* et encore parfois *Mycobacterium tuberculosis*.

► Carcinome hépatocellulaire

Toutes les cirrhoses peuvent se compliquer de carcinome. Par ordre de risque décroissant, on trouve les cirrhoses

virales B et C, l'hémochromatose, la cirrhose alcoolique, les cirrhoses d'origine auto-immune et la cirrhose biliaire primitive.

Le cancer primitif du foie de l'adulte se développe dans plus de 80 % des cas sur une cirrhose hépatique, ce qui réduit les possibilités thérapeutiques et aggrave en particulier les risques toxiques de la chimiothérapie.

Les chances de pouvoir proposer un traitement efficace sont plus élevées si la cirrhose est compensée. Le dépistage est donc proposé de préférence aux cirrhoses de grade A de Child-Pugh ; il repose sur l'échographie. La surveillance par dosage sérique de l' α -fœtoprotéine est actuellement remise en cause.

Le nombre de carcinomes potentiellement curables est faible. La transplantation hépatique, l'exérèse chirurgicale et la radiofréquence qui a supplanté l'alcoolisation constituent actuellement les deux thérapeutiques à visée curative. Les critères admis pour l'indication de transplantation hépatique sont actuellement : tumeur unique de moins de 5 cm ou au plus 3 nodules de 3 cm maximum.

La chimiothérapie intra-artérielle en association à une embolisation s'adresse à des patients de bons critères de pronostic. Elle permet de réduire la tumeur avant l'intervention chirurgicale. Elle utilise la différence d'apport sanguin au parenchyme hépatique sain qui est assuré pour l'essentiel par la veine porte et celui du tissu tumoral qui provient de l'artère hépatique. Elle augmente ainsi de 5 à 20 fois la concentration du médicament antinéoplasique au niveau de l'hépatocarcinome par rapport au tissu hépatique normal. Elle est habituellement associée à une embolisation artérielle qui génère une nécrose plus ou moins sélective de la tumeur.

D'autre part, elle constitue un des seuls traitements en attente de greffe.

Transplantation hépatique

Environ 900 transplantations hépatiques sont pratiquées en France chaque année. La transplantation hépatique est le traitement le plus efficace des maladies hépatiques graves. Les cirrhoses représentent les premières indications, tout particulièrement les cirrhoses virales et la cirrhose alcoolique. Les résultats sont très satisfaisants avec des taux de survie de 70 % à 5 ans.

La conférence de consensus de 2005 de la Haute autorité de santé a précisé au mieux les indications de la transplantation hépatique (Conférence de consensus : Indications de la transplantation hépatique, Lyon, 2005).

Le critère principal de transplantation est l'insuffisance hépatocellulaire sévère (stade C de la classification de Child-Pugh). Elle peut aussi être envisagée au stade B en cas d'ascite récidivante ou d'épisodes d'encéphalopathie spontanée.

Les hépatites virales représentent actuellement 20 % des indications de transplantation hépatique.

En ce qui concerne les hépatites virales, la transplantation hépatique doit être envisagée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de carcinome hépatocellulaire. Le principal problème reste la prévention de la récidive sur le greffon, qui doit passer par la

réduction de la virémie pour l'hépatite B grâce aux traitements antiviraux (lamivudine et adéfovir) prescrits à vie ; et l'éradication du virus pour l'hépatite C par l'association d'interféron et ribavirine, poursuivie au moins 6 mois après la négativation de la recherche de virus. Dans le cas d'une hépatite B, l'administration à vie d'immunoglobulines anti-HBs diminue le risque de récurrence.

L'hypertension portale isolée n'est pas une indication de greffe lorsqu'il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire. Pour les tumeurs évoluées, les résultats sont médiocres en raison de récurrences précoces. C'est pourquoi, la greffe pour carcinome hépatocellulaire avancé est contre-indiquée en dehors de protocoles utilisant une stricte sélection des malades et des traitements adjuvants périopératoires (Cherqui, 1994). Le carcinome hépatocellulaire représente 15 % des indications de transplantation hépatique. Celle-ci est contre-indiquée en cas de métastases, adénopathies et envahissement vasculaire. L'indication la mieux validée est celle des carcinomes hépatocellulaires formés d'une tumeur unique de moins de 5 cm ou de 2 ou 3 nodules de moins de 3 cm (« critères de Milan ») avec 2/3 de guérisons. Bien que la transplantation soit le traitement le plus efficace à long terme, le carcinome hépatocellulaire unique de moins de 2 cm n'est plus considéré comme une indication systématique du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Les contre-indications de la transplantation hépatique sont l'existence d'un cancer, d'une infection extrahépatique non contrôlée ou d'une maladie cardio-respiratoire sévère.

La séropositivité par le virus de l'immunodéficience humaine n'est plus une contre-indication à la transplantation hépatique. En effet, elle apparaît faisable chez des malades stabilisés sur le plan de l'infection et sous certaines conditions organisationnelles.

L'immunosuppression associée :

- la ciclosporine (*Sandimmun*, *Néoral*) ;
- les glucocorticoïdes : prednisone (*Cortancyl*) ;
- l'azathioprine (*Imurel*) ;
- le tacrolimus (*Prograf*).

TRAITEMENT DE L'ENFANT

La grande variété des causes de cirrhose chez l'enfant oblige à un diagnostic étiologique précis et précoce. Il devient alors possible de proposer un traitement spécifique à de nombreux enfants et de donner une information génétique aux parents des enfants atteints de cirrhose d'origine génétique.

Traitements de la cause

► Cholestases

Les cholestases représentent à elles seules plus des trois quarts des causes, la plus fréquente étant l'atrésie des voies biliaires. Son diagnostic précoce après la naissance

est indispensable pour permettre une dérivation bilio-digestive et attendre une transplantation à un âge plus avancé dans les meilleures conditions possibles.

Le déficit de synthèse des acides biliaires primaires est responsable de cholestase chronique. L'acide ursodésoxycholique (*Ursolvan*) permet un traitement efficace.

► Hépatites chroniques

Les hépatites chroniques sont la deuxième cause. Une cirrhose est présente dans 90 % des cas au moment du diagnostic d'hépatite auto-immune chez l'enfant (Maggiore, 1993). Le traitement immunosuppresseur doit être commencé le plus tôt possible et utilise l'association prednisone (*Cortancyl*) et azathioprine (*Imurel*) ou ciclosporine (*Sandimmun*) pendant une durée d'au moins 5 ans. Les hépatites virales B et C représentent moins de 5 % des causes de cirrhoses chez l'enfant.

► Erreurs innées de métabolisme

Elles constituent la troisième cause au premier rang desquelles se situe la maladie de Wilson. Elle est due à une anomalie du gène codant une enzyme transportant le cuivre. Le diagnostic précoce de cette maladie chez l'enfant est capital car il permet de mettre en œuvre un traitement efficace et de plus permet souvent d'identifier un ou plusieurs membres de la fratrie atteinte de la maladie à un stade présymptomatique.

Le traitement médical repose sur l'utilisation d'un chélateur du cuivre comme la D-pénicillamine (*Trolovol*) pendant toute la vie. Le traitement fait disparaître les signes de la maladie.

La tyrosinémie héréditaire est responsable de la survenue d'une cirrhose d'origine métabolique. Elle est due à un déficit en fumaryl acéto-acétase sur la voie métabolique de la tyrosine.

Le traitement repose sur le NTBC, inhibiteur d'une enzyme située en amont de la fumaryl acéto-acétase. Une surveillance attentive est nécessaire pour adapter les apports en tyrosine et rechercher un hépatocarcinome.

Traitement des complications et surveillance

La surveillance est nécessaire pendant toute la vie d'un enfant cirrhotique. Elle comporte :

- la prévention de la malnutrition et des déficits en vitamines liposolubles, surtout en cas de cirrhose biliaire ;
- les vaccinations précoces en particulier contre l'hépatite A et B ;
- l'interdiction de la prise de médicaments contenant de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens en raison du risque d'hypertension portale ;
- le dépistage de l'hépatocarcinome ;
- l'évaluation du risque d'hémorragie digestive due à la rupture de varices œsophagiennes. En cas de survenue, la sclérothérapie ou une anastomose portocave chirurgicale ou une transplantation hépatique sera recommandée selon les cas (Bernad, 1989) ;

- la recherche régulière d'une ascite qui sera traitée par un régime désodé, la spironolactone (*Aldactone*) associée au furosémide (*Lasilix*);
- le dépistage des complications cardio-pulmonaires de l'hypertension portale.

► Transplantation hépatique

Les bons résultats de la transplantation hépatique chez l'enfant justifient d'envisager tôt cette solution chez les enfants dont la cirrhose n'est pas accessible à un traitement spécifique et pour leur offrir les meilleures chances de succès alors que leur maladie n'est pas trop évoluée. En effet, le degré d'insuffisance hépatique est un facteur majeur de pronostic de la transplantation. La survie est beaucoup plus importante chez les enfants dont le taux de prothrombine est supérieur à 50 %.

TRAITEMENT DE LA FEMME ENCEINTE

La survenue d'une grossesse au cours d'une cirrhose, même bien compensée, est exceptionnelle en raison de l'aménorrhée et de l'anovulation qui sont habituelles au cours des maladies chroniques du foie. Lorsqu'elle survient, la grossesse a peu d'effet sur le fonctionnement du foie.

La morbidité et la mortalité maternelles sont surtout en rapport avec la survenue d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. La découverte de varices œsophagiennes de taille suffisante avant la grossesse ou au début de celle-ci, implique le maintien ou la mise en route d'un traitement prophylactique par un β -bloquant, qui est maintenu tout au long de la grossesse.

Les traitements spécifiques étiologiques ne doivent pas être interrompus pendant la grossesse : corticothérapie et azathioprine au cours de la cirrhose d'origine auto-immune, la D-pénicillamine au cours de la maladie de Wilson. Par contre, l'interféron utilisé pour traiter une cirrhose virale doit être arrêté durant une grossesse bien que l'effet tératogène ne soit pas démontré.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Ce sont ceux du traitement adulte.

► Traitements des causes

• Cirrhose alcoolique

Lors du sevrage

Vitaminothérapie B₁-B₆ et oligothérapie. — *Bénerva* et *Bécilan* sont prescrits à raison d'un comprimé de chaque,

matin, midi et soir. Le magnésium *per os* peut-être utile. Le magnésium IV ou « piqûre chauffante » est une technique utilisée comme soutien à la relation psychothérapeutique. La collaboration du malade est nécessaire; il doit être informé de la méthode et a le libre choix de l'accepter. L'injection rapide de 5 à 10 mL de magnésium à un sujet allongé, au calme entraîne une brusque sensation de chaleur corporelle, de bien-être et de détente. On y associe une incitation à boire de l'eau fraîche.

Sédation. — Peuvent être prescrits : *Equanil* 400 mg (un comprimé matin, midi et soir et un comprimé supplémentaire en cas d'irritabilité importante vers 17 heures) ou *Séresta* 50 mg (1/2 cp. matin, 1/2 cp. midi et 1/2 cp. le soir) ou *Valium* ou *Tiapridal* 100 mg (1 cp. matin, midi et soir). L'utilisation des benzodiazépines ne doit pas excéder 7 jours sauf cas particulier (complications, dépendance associée).

Il s'agit des posologies classiquement employées lors du sevrage alcoolique. En cas de cirrhose, il convient de réduire ces posologies et de faire preuve de la plus grande prudence.

En cas de syndrome de sevrage résistant aux anxiolytiques, on a recours à l'administration IV de dexaméthasone à la dose d'une ampoule de 4 mg toutes les 12 heures pendant 48 à 72 heures.

Chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, malades ictériques ou ayant eu des épisodes d'encéphalopathie hépatique ou ayant un taux de prothrombine inférieur à 50 %, l'utilisation des anxiolytiques risque d'entraîner la survenue d'une encéphalopathie hépatique.

En cas d'insuffisance ventilatoire fréquente chez les patients alcoolo-tabagiques, le risque est l'arrêt respiratoire. Chez de tels patients, l'adjonction d'un α -bloquant à action centrale tel que la clonidine (*Catapressan*) permet de diminuer et de raccourcir la prescription d'anxiolytiques.

Après le sevrage

Traitement antabuse. — Il vise à traiter la dépendance psychologique. Son principe est d'inciter le malade à une abstinence absolue grâce à la prise quotidienne du médicament, le disulfirame (*Espéral*). Chez le malade coopérant, la prise quotidienne de 500 mg le matin représente un acte thérapeutique personnel. La constatation des accidents ou inconvénients dus au disulfirame a conduit à la commercialisation d'une association de disulfirame et de vitamine B₃, nicotinamide et vitamine B₄ (adénine) qui, tout en permettant l'établissement du refus, atténue largement la toxicité du disulfirame. Cette spécialité est TTD-B₃-B₄.

Diminution de l'appétence à l'alcool. — L'acamprosate (*Aotal*), semble diminuer l'appétence à l'alcool. Son intérêt reste cependant très discuté. La posologie est de 2 comprimés matin, midi et soir chez l'adulte de plus de 60 kg et de 2 comprimés le matin, puis un comprimé midi et soir chez l'adulte de moins de 60 kg.

En cas d'hépatite alcoolique aiguë ajoutée à la cirrhose, une corticothérapie est indiquée. Un traitement à base de prednisolone (*Solupred*) ou méthylprednisolone (*Médrol*) est prescrit le plus souvent pour une durée de 4 semaines, la dose moyenne étant de 1 mg/kg/j.

Maintien de l'abstinence. — La naltrexone (*Revia*) n'est instituée qu'après la période de sevrage alcoolique et doit être associée à une prise en charge psychologique. Le traitement est instauré pour au moins 3 mois à la dose de 50 mg/jour (1 comprimé).

• **Cirrhoses virales** (voir aussi chapitre 16)

Cirrhose virale B : le traitement par l'interféron $\alpha 2a$ est initié à doses faibles, 1 million d'unités 3 fois par semaine pour atteindre 3 millions d'unités 3 fois par semaine après 1 ou 2 mois ou 180 μ g une fois par semaine d'interféron $\alpha 2a$ pégylé (*Pégasys*).

La pégylation de l'interféron (liaison à du polyéthylène glycol PEG) diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi-vie et augmente sa concentration plasmatique, ce qui permet de réduire le nombre d'injections à une par semaine. Il existe actuellement deux interférons pégylés $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$, qui diffèrent par la qualité et la quantité de PEG conjugué. On a constaté une amélioration de l'efficacité du traitement et une tolérance comparable à celle de l'interféron $\alpha 2a$.

La posologie d'adéfovir est de 10 mg (1 comprimé) une fois par jour au moment ou en dehors des repas.

Les posologies d'entécavir sont de 0,5 mg par jour chez les patients naïfs et de 1 mg par jour chez les patients résistants à la lamivudine. On adapte les posologies chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

La lamivudine est administrée à une posologie de 100 mg une fois par jour en dehors ou au cours du repas.

Cirrhose virale C (de grade A de Child-Pugh) : la ribavirine est administrée par voie orale à la dose de 800 à 1 200 mg/j en deux prises au moment des repas (matin et soir) en association avec l'interféron $\alpha 2b$, administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 MUI, 3 fois par semaine ou avec l'interféron $\alpha 2b$ pégylé (*Viraferonpeg*) à la posologie de 1,5 μ g/kg/semaine ou avec l'interféron $\alpha 2a$ pégylé (*Pégasys*) à la posologie de 180 μ g par semaine. La dose recommandée de ribavirine dépend du poids du patient :

- le patient d'un poids < 65 kg doit recevoir 800 mg/j en deux prises de deux gélules de 200 mg matin et soir ;
- le patient d'un poids compris entre 65 et 85 kg doit recevoir 1 000 mg/j en deux prises de 2 gélules de 200 mg le matin et de 3 gélules de 200 mg le soir ;
- le patient d'un poids > 85 kg doit recevoir 1 200 mg/j en deux prises de 3 gélules de 200 mg le matin et le soir.

• **Traitements des autres causes**

Cirrhose auto-immune

Après la rémission, le maintien de celle-ci est obtenu par une corticothérapie. La prednisolone est prescrite à la dose de 1 mg/kg avec réduction progressive sur 1 mois, puis une dose d'entretien de 20 mg. Le relais peut être pris par l'azathioprine (*Imurel*). N'agissant qu'au terme de 6 à 8 semaines, celle-ci doit être commencée avant l'interruption de la corticothérapie. L'azathioprine à 50 mg est associée à la prednisolone à demi-dose. La posologie du corticoïde est progressivement réduite à 10 mg tout en poursuivant l'azathioprine à la même posologie.

Cirrhoses biliaires primitives

L'acide ursodésoxycholique est prescrit à la dose de 13 à 15 mg/kg répartie en 2 prises.

Cirrhoses métaboliques

Dans la maladie de Wilson, le traitement par la D-pénicillamine (*Trolovol*) prévient le développement de la cirrhose et des manifestations nerveuses.

Ce médicament doit être administré à distance des repas et prescrit à posologie très progressive :

- 1^{er} mois : 1 comprimé 300 mg/jour ;
- 2^e mois : 2 comprimés 300 mg/jour ;
- 3^e mois : 2, voire 3 comprimés/jour.

En cas de survenue d'effets indésirables cutanéonéomuqueux, hématologiques (thrombopénie persistante), rénaux (syndrome néphrotique) ou immunitaires (lupus érythémateux disséminé), on peut avoir recours à une administration de D-pénicillamine associée à des corticoïdes.

► **Traitement des complications**

• **Hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes**

Prophylaxie des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes chez les patients cirrhotiques

Le propranolol (*Avlocardyl*) est prescrit à une dose diminuant la fréquence cardiaque de base de 25 %. Les doses varient entre 40 et 320 mg.

En pratique, le traitement est généralement instauré avec une gélule de propranolol LP à 160 mg le matin. La dose est ensuite adaptée à chaque malade, en utilisant éventuellement le comprimé dosé à 40 mg. La dose recommandée pour le nadolol (*Corgard*) est de 40 mg à l'instauration du traitement, doublée ensuite à 80 mg si la fréquence cardiaque n'est pas assez diminuée.

Traitement des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes

La somatostatine (*Somatostatine UCB*) est administrée en bolus IV de 0,250 mg suivi d'une perfusion veineuse continue de 0,004 mg/kg/h pendant 48 heures.

En l'absence de contre-indication cardiovasculaire, la terlipressine (*Glypressine*) peut être prescrite sous stricte surveillance médicale en injection IV toutes les 4 heures d'une dose de 1 à 2 mg selon le poids.

L'octréotide (*Sandostatine*) est administré à la posologie de 25 μ g par heure pendant 48 heures en perfusion IV continue.

Il est également souhaitable d'administrer les médicaments vasoactifs le plus tôt possible, c'est-à-dire avant l'arrivée à l'hôpital.

• **Ascite**

Les médicaments diurétiques doivent être utilisés en cas d'échec du régime sans sel et du repos (après 8 à 10 jours). Il convient de les prescrire à doses progressives.

En l'absence d'œdème périphérique, ils ne doivent pas entraîner de perte de poids supérieure au taux maximum de réabsorption du liquide d'ascite estimé entre 300 et

900 mL/jour. Une diurèse excessive peut être responsable d'une chute de la filtration glomérulaire et d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

Le traitement diurétique n'est possible qu'en l'absence de déséquilibre hydroélectrolytique et d'insuffisance rénale fonctionnelle. L'urée doit être inférieure à 7 mmol/L, la natrémie supérieure à 130 mmol/L, la kaliémie supérieure à 3,2 mmol/L.

Deux classes de diurétiques sont utilisables :

- les **diurétiques d'épargne potassique** : ce sont les diurétiques les plus utilisés. La spironolactone (*Aldactone*) est administrée à la dose moyenne de 50 à 150 mg/24 h. Elle agit avec retard, 2 à 3 jours. Son action est prolongée à l'arrêt du traitement. Elle est le diurétique le plus efficace en raison de son action sur la rétention sodée du fait de l'hyperaldostérionisme ;
- le **furosémide** (*Lasilix*) : il peut être ajouté secondairement si la diurèse n'est pas suffisante. Il est administré à la dose de 20 à 60 mg/24 h en une prise le matin.

• Encéphalopathie hépatique

En traitement d'attaque, le lactulose (*Duphalac*) est administré soit par sonde gastrique, 6 à 10 sachets, soit en lavement avec une sonde à ballonnet : 20 cuillères à soupe dans un litre d'eau tiède à garder 20 min à une heure renouvelable si besoin 12 heures plus tard. Le relais est pris par la voie orale : 1 à 2 cuillères à soupe ou 1 à 2 sachets, 3 fois par jour.

On peut y associer une antibiothérapie digestive non absorbée. La néomycine, couramment utilisée auparavant, n'est pas recommandée car elle est fortement ototoxique et néphrotoxique.

• Infections

Les antibiotiques les plus utilisés sont :

- l'**amoxicilline associée à l'acide clavulanique** (*Augmentin*) : il est essentiellement éliminé par le rein et les doses habituelles peuvent être prescrites ;
- l'**ofloxacine** (*Oflozet*) et la **ciprofloxacine** (*Ciflox*) : ces quinolones sont tout particulièrement efficaces sur les entérobactéries à élimination rénale et peuvent être prescrites aux doses habituelles ;
- les **céphalosporines de 3^e génération** : céfotaxime *Claforan*, ceftriaxone *Rocéphine* sont utilisées pour traiter les infections sévères ;
- les **antituberculeux** : ils doivent être prescrits avec précaution :
 - l'isoniazide *Rimifon*, hépatotoxique, est prescrit à la dose de 3 à 5 mg/kg/jour,
 - la rifampicine *Rifadine*, *Rimactan* est prescrite à posologie réduite en cas de cholestase,
 - l'éthambutol *Myambutol* peut être prescrit à posologie normale,
 - la pyrazinamide *Pirilène* est à éviter en raison de son hépatotoxicité.

NB. — Les aminosides sont à éviter en raison de leur néphrotoxicité.

Adaptation posologique

► Cirrhose et modifications pharmacocinétiques

Il n'est pas aisé de définir des règles précises pour l'adaptation posologique des médicaments dans l'insuffisance hépatique car il n'existe pas de test biologique ou clinique simple d'appréciation de la gravité de cette insuffisance.

Cependant, selon que le médicament est à fort ou faible coefficient d'extraction hépatique, les modifications de débit, fraction libre ou clairance intrinsèque, n'ont pas la même incidence.

En théorie, les principes actifs ayant un coefficient d'extraction hépatique élevé ont une cinétique très altérée chez l'insuffisant hépatique ; leur disponibilité systémique est augmentée par diminution de l'effet de premier passage, produisant des concentrations maximales élevées lors de la première administration. Parallèlement, la clairance systémique étant diminuée, il convient de modifier la dose initiale et la dose d'entretien.

À l'inverse, pour les principes actifs à faible coefficient d'extraction hépatique, l'effet de premier passage est négligeable et il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale.

En fait, il existe souvent des différences entre les modifications cinétiques observées et celles prévisibles d'après ce modèle théorique. La clairance plasmatique de deux médicaments à fort (propranolol) et à faible (diazépam) coefficient d'extraction est diminuée de façon identique (environ 50 %) en cas de cirrhose (Singlas, Hoechst Biologie n° 9).

• Glucocorticoïdes

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc selon la réponse thérapeutique et la tolérance.

Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie. — Les inducteurs enzymatiques classiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, et rifampicine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques en corticoïdes par augmentation de leur métabolisme. En cas d'association, l'adaptation de posologie doit se faire selon la clinique.

• Diurétiques : spironolactone

La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

• β -bloquant : propranolol

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie. — En cas d'association à la cimétidine (> 800 mg/j) ou

à la fluvoxamine, l'augmentation des concentrations plasmatiques du propranolol par inhibition de son métabolisme impose d'adapter la posologie du β -bloquant. Les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, rifampicine, etc.) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de propranolol par augmentation de son métabolisme. En cas d'association, l'adaptation de posologie doit se faire selon la clinique.

• **Interféron pégylé**

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique. Un dosage à 135 μ g de *Pégasys* est destiné aux réductions de doses en cas d'effets indésirables ou chez les patients insuffisants rénaux.

Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie. — Il n'y a pas d'interaction avec la ribavirine ni avec la lamivudine en cas de co-administration.

• **Adéfovir**

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie. — L'absence de métabolisation hépatique rend peu probable l'existence d'interactions.

• **Entécavir**

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie. — Une co-administration avec des médicaments qui altèrent la fonction rénale ou qui entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active est susceptible d'augmenter la concentration sérique de chaque médicament car l'entécavir est éliminé essentiellement par voie rénale. Il convient d'effectuer une surveillance étroite chez ces patients.

• **Lamivudine**

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie. — Le triméthoprim diminue l'élimination urinaire de la lamivudine, ce qui nécessite une réduction de posologie de lamivudine, ceci uniquement en cas d'insuffisance rénale. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'entécavir et la lamivudine, l'adéfovir ou le ténofovir.

• **D-pénicillamine**

Les topiques gastro-intestinaux et les sels de fer diminuent l'absorption digestive de la pénicillamine. En cas d'association, il convient de prendre la pénicillamine à distance des sels de fer et des topiques gastro-intestinaux (2 heures environ).

• **Naltrexone**

Mise en route d'un traitement et adaptation posologique. — La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation posologique ne présente pas d'intérêt. L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

La naltrexone augmenterait notablement les concentrations plasmatiques d'acamprosate en cas de co-administration d'après les études de sécurité d'emploi et de tolérance. En cas d'association, il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'acamprosate en fonction de la clinique.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► **Contre-indications**

Voir tableau 17.5.

► **Associations médicamenteuses à proscrire**

Un certain nombre d'interactions médicamenteuses sont susceptibles d'entraîner, soit une iatropathogénie par augmentation des concentrations plasmatiques, soit une inefficacité par diminution de ces mêmes concentrations. Les principales interactions médicamenteuses des médicaments utilisés dans la cirrhose sont présentées dans le tableau 17.6. Seuls les niveaux « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentés dans ce tableau.

Prévention des effets indésirables imputables aux médicaments utilisés dans la cirrhose

► **Glucocorticoïdes**

En pratique, les glucocorticoïdes sont utilisés par voie générale dans la cirrhose auto-immune et dans certaines situations de cirrhose alcoolique.

Désordres hydroélectrolytiques. — La corticothérapie provoque fréquemment une rétention hydrosodée pouvant engendrer une hypertension artérielle, voire une insuffisance cardiaque congestive. De plus, la fuite potassique est responsable d'une hypokaliémie.

QUE FAIRE ? Une restriction sodée doit être conduite et l'apport en sel provenant de la thérapeutique doit être pris en compte. Poids et tension artérielle sont surveillés. La kaliémie doit être surveillée et une hypokaliémie franche doit être compensée par l'apport de sels de potassium par voie orale.

Tableau 17.5. Contre-indications des médicaments utilisés dans le traitement de la cirrhose.

Classes	Contre-indications
corticothérapie par voie générale	Tout état infectieux non contrôlé par un traitement spécifique contre-indique l'utilisation des glucocorticoïdes par voie générale
diurétiques	Les diurétiques épargneurs de potassium sont contre-indiqués en cas de syndrome hépato-rénal
β -bloquants	Les blocs auriculo-ventriculaires, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'asthme contre-indiquent l'utilisation de ces médicaments. En cas de cirrhose avec décompensation de gravité élevée (grade C de la classification Child-Pugh), les β -bloquants ne doivent pas être utilisés pendant les phases d'ascite massive ou d'encéphalopathie hépatique
Interféron α	Affection cardiaque sévère, insuffisance rénale chronique, insuffisance médullaire sévère, antécédents d'épilepsie et de troubles thyroïdiens non contrôlés par un traitement
adéfovir	Hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient
entécavir	Hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient
lamivudine	Hypersensibilité à la substance active
médicaments vasoactifs (terlipressine)	Nombreuses situations : choc d'origine septique, insuffisance coronaire, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance vasculaire, asthme et insuffisance respiratoire, insuffisance rénale chronique
disulfirame	Insuffisances rénale, respiratoire ou hépatique sévère ; diabète, atteintes neuropsychiques et cardiovasculaires
D-pénicillamine	Tout antécédent d'accident grave lors de l'utilisation de ce médicament ou à ses dérivés thiols apparentés (tio-pronine) contre-indique son utilisation. Une altération hématologique sévère, une néphropathie, une myasthénie ou une dermatose sévère constituent des contre-indications formelles
naltrexone	Hypersensibilité, insuffisance hépato-cellulaire ou hépatite aiguë, état de dépendance aux opiacés en raison du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage aigu, et âge supérieur à 60 ans
lactulose	Colopathies organiques inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite ulcéreuse) et syndromes occlusifs

Troubles métaboliques. — Une diminution de la tolérance au glucose peut s'accompagner de manifestation d'un diabète sucré latent.

QUE FAIRE ? La glycémie des sujets prédisposés au diabète doit être surveillée. Le diabète sucré n'est pas une contre-indication de la corticothérapie. En revanche, une corticothérapie peut déséquilibrer un traitement antidiabétique en cours et nécessiter un ajustement des posologies des antidiabétiques.

Troubles endocriniens. — La diminution de la sécrétion d'ACTH par suite de l'administration prolongée des corticoïdes entraîne un hypocortisolisme ; un syndrome de Cushing iatrogénique peut même s'installer. Un phénomène de rebond peut s'observer après un traitement de longue durée en cas d'arrêt brutal de la thérapeutique.

QUE FAIRE ? Administrer la dose quotidienne à 8 heures du matin ou doubler la dose un jour sur deux. L'administration en début de journée des glucocorticoïdes présente l'intérêt d'être plus physiologique car similaire à la sécrétion matinale du cortisol. Tout arrêt de traitement doit être conduit très progressivement, en diminuant régulièrement la posologie.

Troubles osseux. — Un trouble du métabolisme phosphocalcique peut conduire à une ostéoporose et des fractures pathologiques.

QUE FAIRE ? Instaurer un régime riche en calcium et une supplémentation en calcium *per os* et vitamine D.

État d'immunodépression. — Il peut favoriser la survenue de complications infectieuses bactériennes, fongiques ou virales.

QUE FAIRE ? Avant d'instaurer un traitement par les glucocorticoïdes, il convient d'éradiquer tout foyer infectieux. Un dépistage de la tuberculose est nécessaire. Pendant le traitement, une surveillance de la peau, des dents et des urines doit être assurée. Il est important de ne pas vacciner par les vaccins vivants atténués.

Troubles digestifs. — Les glucocorticoïdes peuvent être responsables d'ulcères gastro-duodénaux, de perforations d'ulcère et d'hémorragies digestives.

QUE FAIRE ? Avant une corticothérapie prolongée, une fibroscopie digestive doit être réalisée. En cas d'ulcère et si la corticothérapie est indispensable, un traitement antiulcéreux doit être prescrit de façon concomitante.

Troubles neuropsychiques. — À doses élevées, les glucocorticoïdes provoquent des états d'excitation avec troubles du sommeil.

QUE FAIRE ? Les troubles du sommeil peuvent être évités en prescrivant les glucocorticoïdes en début de journée.

► **Diurétiques d'épargne potassique :**
la spironolactone

Désordres électrolytiques : kaliémie. — Le cirrhotique en période d'ascite est en hypokaliémie. À la mise en route du traitement diurétique, l'hypokaliémie peut s'aggraver en raison d'une déplétion transitoire du potassium intracellulaire, de physiopathologie inconnue. Cet effet est masqué par une kaliémie normale. L'usage prolongé de spironolactone le fait disparaître.

Tableau 17.6. Interactions médicamenteuses du niveau « contre-indication » et « association déconseillée ».

Médicaments utilisés dans la cirrhose	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes	Remarques et conseils
diurétiques				
– ensemble des diurétiques	lithium	AD	Surdosage en lithium	Si association inévitable : surveillance stricte de la lithémie et adaptation posologique
– épargneurs de potassium	associés entre eux IEC antagonistes de l'angiotensine II sels de potassium ciclosporine tacrolimus	CI AD	Hyperkaliémie potentiellement létale chez l'insuffisant rénal	Associations possibles sous surveillance s'il existe une hypokaliémie
β-bloquants (propranolol) (nadolol)	amiodarone	AD	Troubles de la conduction, de l'automatisme et de la conduction par suppression des mécanismes sympathiques compensateurs.	
	floctafénine	CI	En cas d'hypotension à la floctafénine, réduction par les β-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation	Préférer d'autres médicaments antalgiques
	sultopride	CI	Risque majoré de torsades de pointes et de bradycardie excessive	
disulfirame	alcool	AD	Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie)	Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
	isoniazide	AD	Troubles du comportement et de la coordination	
	métronidazole	AD	État confusionnel	
	phénytoïne	AD	Surdosage de la phénytoïne par diminution de son métabolisme	Si association inévitable : contrôle clinique et des concentrations plasmatiques pendant le traitement par le disulfirame et après son arrêt
naltrexone	opiacés	AD	Perte d'activité des opiacés	La dose de l'antalgique morphinique peut être augmentée sous surveillance (fonction respiratoire, éruptions cutanées, prurit, etc.)
acide ursodésoxycholique	colestyramine	AD	Diminution de l'effet de l'acide biliaire fixé par la colestyramine et éliminé	

QUE FAIRE ? Pour pallier cet inconvénient, il est possible d'administrer temporairement du gluconate de potassium *per os*, sous surveillance de la kaliémie qui ne doit pas remonter au-delà des limites normales. Cette administration permet de corriger l'hypochlorémie fréquemment associée. Le rapport Na^+/K^+ urinaire doit rester supérieur à 1. Toute hyperkaliémie contre-indique l'utilisation de la spironolactone.

Désordres hydroélectriques : natrémie et volémie. — Tous les diurétiques hyper- ou hypokaliémants sont capables, administrés à fortes doses et sans contrôle, d'entraîner une natriurèse excessive, qui se fait aux dépens du milieu extracellulaire non ascitique. Ce phénomène a pour conséquence une insuffisance rénale fonctionnelle caractérisée par une baisse de la diurèse, une augmenta-

tion de la créatininémie et une baisse de la natrémie et augmentation de la kaliémie.

QUE FAIRE ? Avant toute administration de spironolactone, il convient de s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale. La pesée quotidienne permet d'évaluer la perte de poids qui ne doit pas dépasser 500 g/jour. Il faut éviter de prescrire des posologies trop importantes. En pratique, une natrémie inférieure à 130 mmol/L et une urémie supérieure à 0,50 g/L imposent l'arrêt immédiat du traitement.

Troubles endocriniens. — La spironolactone est responsable de la survenue de gynécomasties dont l'incidence est importante dans la cirrhose hépatique. Elles se manifestent par des tuméfactions mammaires douloureuses.

QUE FAIRE ? Les gynécomasties sont dose-dépendantes. Par ailleurs, ces troubles ne présentent aucune gravité. Il convient donc de rechercher la dose minimale compatible avec l'effet thérapeutique attendu, au besoin par une association avec le furosémide qui, à posologie égale, augmente l'efficacité de la spironolactone.

► **β-bloquant (propranolol/nadolol)**

Encéphalopathie hépatique. — De rares cas d'encéphalopathie hépatique ont été imputés au propranolol.

Collapsus. — Des hémorragies digestives survenant chez des malades cirrhotiques et recevant un β-bloquant peuvent parfois se compliquer de difficultés de réanimation avec un collapsus en l'absence de tachycardie réflexe.

Le glucagon semble pouvoir lever ce β-blocage. En revanche, il risque d'augmenter la pression portale.

Effet rebond. — Des hémorragies digestives peuvent survenir en cas d'arrêt brutal du β-bloquant par phénomène rebond de stimulation adrénergique.

QUE FAIRE ? Il convient d'expliquer au patient l'objectif du traitement et lui préciser que ce dernier est instauré pour une durée indéfinie et ne doit pas être interrompu. Une bonne observance doit absolument être respectée.

► **Chute tensionnelle**

QUE FAIRE ? Surveiller la fonction rénale et la pression artérielle en particulier chez les malades de la classe C de Child-Pugh.

► **Bronchospasme**

QUE FAIRE ? Il convient d'évaluer l'effet antagoniste que peut avoir le propranolol ou le nadolol vis-à-vis d'un traitement antiasthmatique β-stimulant.

► **Insomnies, cauchemars**

QUE FAIRE ? Il est possible d'y remédier en évitant la prise du médicament le soir.

► **Hypoglycémie**

QUE FAIRE ? Le diabète, même insulino-dépendant, fréquent au cours de la cirrhose, n'est pas considéré comme une contre-indication formelle dans ce contexte pathologique. Une surveillance étroite doit être instaurée. Il convient de vérifier l'absence de contre-indications et tout particulièrement une myocardiopathie latente.

► **Interférons α**

Les interférons α peuvent provoquer de nombreux effets indésirables. De façon générale, avant de débiter ce traitement, il convient de réaliser une série de bilans : hématologique, hépatique, rénal, glucidique et électrocardiographique.

En cours de traitement, il est nécessaire de surveiller régulièrement ces bilans et de maintenir un état d'hydratation satisfaisant.

Troubles pulmonaires. — Toux, dyspnée, douleur thoracique.

Troubles endocriniens. — Hyperglycémie.

Troubles hématologiques. — troubles de l'hémostase.

QUE FAIRE ? L'interféron α est alors administré avec prudence.

Troubles neuropsychiques. — Ils se traduisent par des tremblements, une somnolence, des vertiges, troubles de la mémoire, de la confusion, voire de la dépression.

QUE FAIRE ? Une surveillance neuropsychique soignée et périodique est recommandée. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des conduites suicidaires.

Troubles oculaires. — Ils sont accompagnés de modification de l'acuité et du champ visuel.

QUE FAIRE ? En cas de troubles oculaires, un examen ophtalmique avec réalisation d'un fond d'œil doit être effectué.

► **Psoriasis**

QUE FAIRE ? Il convient de bien évaluer les avantages du traitement par rapport au risque d'exacerbation du psoriasis.

Syndrome pseudo-grippal. — Il est marqué par de l'asthénie, fièvre, céphalées, frissons, arthralgies et myalgies.

QUE FAIRE ? On peut recommander au patient la prise d'un médicament analgésique antipyrétique n'appartenant pas à la famille des salicylés. Les salicylés peuvent interagir, en effet, avec l'interféron α, en provoquant une baisse d'activité de ce dernier.

► **Lamivudine**

Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique et biologique régulière (NFS, transaminases, amylasémie).

Troubles hématologiques. — Thrombocytopénie.

► **Troubles hépato-biliaires.** — Élévation des ALAT.

Troubles musculo-squelettiques. — L'élévation des CPK est fréquente ; dans de très rares cas on peut avoir des myalgies, des crampes ou des rhabdomyolyses.

Pancréatite et acidose lactique. — Des cas ont été décrits ; le traitement doit être arrêté au moindre signe.

► **Adéfovir**

Il faut surveiller les fonctions rénale et hépatique chaque mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois (plus souvent si association à des médicaments néphrotoxiques).

Troubles du système nerveux. — Céphalées.

Troubles digestifs. — Douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, nausées.

Troubles cutanés. — Éruptions et prurit.

Troubles rénaux. — Altération de la fonction rénale, élévation de la créatininémie, essentiellement chez les patients présentant de multiples facteurs de risque (dont l'utilisation concomitante de tacrolimus et ciclosporine). Ces troubles

sont observés chez les patients en pré et post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine.

Troubles généraux. — Une asthénie est très fréquemment retrouvée.

Troubles hépatiques. — On peut assister à une aggravation sévère de l'hépatite avec une augmentation transitoire des taux sériques d'ALAT. Les malades atteints d'une cirrhose présentent un risque plus élevé de décompensation hépatique potentiellement fatale. L'arrêt du traitement n'est pas recommandé, la surveillance est étroite et poursuivie plusieurs mois après l'arrêt du traitement si celui-ci est nécessaire.

Troubles métaboliques. — Acidose lactique et hépatomégalie importante associée à une stéatose. Dans ce cas, l'arrêt du traitement est recommandé.

► Entécavir

La tolérance de l'entécavir est bonne.

Troubles psychiatriques. — Insomnie.

Troubles du système nerveux. — Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence.

Troubles digestifs. — Vomissement, nausée, diarrhée, dyspepsie.

Troubles généraux. — Fatigue.

► Terlipressine

Troubles cardiovasculaires. — La terlipressine peut être responsable de poussées hypertensives et d'insuffisance coronarienne.

QUE FAIRE ? Il faut contrôler la fréquence cardiaque et la pression artérielle ainsi que la diurèse et l'ionogramme sanguin. En cas de poussée hypertensive sévère un traitement par vasodilatateur α -bloquant peut être institué.

► Disulfirame

On distingue : les effets indésirables liés au disulfirame et les effets « antabuses » liés à l'association disulfirame-alcool (voir *Conseils aux patients*).

► D-pénicillamine

Troubles rénaux. — De type protéinurie.

QUE FAIRE ? Ce traitement nécessite une surveillance clinique étroite et biologique régulière : NFS, protéinurie tous les 15 jours durant les premiers mois de traitement, tous les mois la première année, puis de façon plus espacée. On peut doser la créatininémie et rechercher du sang dans les urines.

Troubles hématologiques. — Une aplasie médullaire est possible.

QUE FAIRE ? La survenue de fièvre ou de syndrome infectieux doit faire pratiquer une numération formule sanguine. La survenue d'une protéinurie supérieure à 1 g/jour, leucopénie, thrombopénie sévère, ou agranulocytose imposent l'arrêt du traitement.

Troubles pulmonaires. — Des cas de pneumopathie interstitielle et de bronchiolite oblitérante régressant à l'arrêt du traitement ont été rapportés.

QUE FAIRE ? La survenue d'une dyspnée inexpliquée impose l'arrêt du traitement et doit faire pratiquer un bilan radiologique et fonctionnel respiratoire.

Troubles cutanéomuqueux. — Ce sont des éruptions, du lichen, une stomatite, gingivite, des aphtes. Ces troubles cèdent en diminuant la posologie.

CONSEILS AU PATIENT

L'objectif est d'informer le patient sur sa thérapeutique et son administration.

Glucocorticoïdes

Le médicament doit être administré au moment des repas afin d'atténuer les phénomènes d'intolérance digestive.

Pour limiter les effets indésirables, la prise du traitement doit avoir lieu quotidiennement vers 8 heures du matin ou un jour sur deux (la dose étant alors doublée).

Aucun autre médicament ne doit être consommé de façon concomitante sans l'avis médical.

Ne jamais interrompre brutalement un traitement de longue durée sans l'avis médical ; il est nécessaire de diminuer progressivement les posologies, car l'organisme a besoin de réapprendre certaines fonctions que le médicament remplissait à sa place.

Avant toute vaccination, le patient doit informer son médecin qu'il suit un traitement corticoïde.

En cas de traitement prolongé, un régime alimentaire spécial doit être respecté : peu salé, riche en protéines et en calcium, pauvre en graisses. De même, la prise concomitante d'autres médicaments, tels que le potassium, le calcium, la vitamine D ou les pansements gastriques vise, ainsi que le régime alimentaire, à réduire certains effets indésirables du traitement corticoïde : prise de poids, œdème des membres et du visage, fragilités osseuse et cutanée, troubles biologiques comme l'hypokaliémie ou l'hyperglycémie.

Le patient doit se peser quotidiennement ; une surcharge pondérale soudaine est souvent due à l'œdème et doit être signalée au médecin.

L'apparition d'un certain nombre de signes doit également être communiquée au médecin : faiblesse musculaire, présence de vergetures, douleurs abdominales ou présence de selles noires, signe d'un saignement digestif. Diurétiques (spironolactone, furosémide)

Expliquer au patient l'importance de la surveillance du traitement : poids, diurèse, réduction du volume des œdèmes, créatininémie, ionogramme avec plus particulièrement une surveillance de la kaliémie.

Le respect d'un régime alimentaire sans sel strict est un élément fondamental du traitement. Il faut se méfier du sel « caché » dans les plats préparés du commerce.

Il est conseillé d'éviter une prise médicamenteuse trop proche du coucher pour ne pas exposer le malade à des diurèses nocturnes gênantes.

Informez le patient de la survenue possible de tuméfactions mammaires douloureuses qui sont sans gravité.

β -bloquant (propranolol et nadolol).

Ces médicaments peuvent entraîner des troubles qui disparaissent après quelques jours de traitement : troubles digestifs, fatigue, sensation de froid et picotements au niveau des doigts et orteils ; des difficultés d'endormissement ou des rêves désagréables peuvent survenir. Il est possible d'y remédier en évitant la prise du médicament le soir.

Il est souhaitable de garder toujours le même moment de prise afin d'éviter les fluctuations possibles dans l'effet du médicament : la prise du matin est souhaitable (les gélules LP 160 mg sont administrées en une prise par jour, le matin).

La prise au cours de repas permet d'accroître l'activité du propranolol.

Expliquer au patient que l'efficacité du traitement, prévention du risque hémorragique, est limitée à la période de prise de celui-ci. L'observance du traitement est indispensable.

Ce médicament est prescrit pour de longues périodes ; il ne faut pas interrompre brutalement le traitement sans avis médical en raison du risque de survenue d'hémorragies digestives.

Une surveillance biologique régulière est nécessaire pour dépister d'éventuels saignements occultes (taux d'hémoglobuline, hématocrite, numération globulaire).

Il convient d'éviter la prise d'alcool ; en cas de cirrhose alcoolique, le respect de cette condition est un élément fondamental du traitement. En dehors de cette situation pathologique, l'association de l'alcool à un β -bloquant peut favoriser l'apparition des troubles psychiques.

Le patient doit informer son médecin de l'apparition éventuelle :

- de malaises, d'augmentation ou de diminution du rythme cardiaque ;
- de variations de la pression artérielle ;
- de râles bronchiques.

Il convient de ne jamais associer d'autres médicaments sans avis médical.

Interférons α

Il convient d'informer le patient sur la nature des effets indésirables et sur leur caractère réversible à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un syndrome pseudo-grippal (asthénie, fièvre, frissons, céphalées, arthralgies) et de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).

D'autres effets gênants peuvent survenir (tremblements, vertiges, troubles de la mémoire, hypotension, toux, sécheresse de la peau, alopecie, modification de l'acuité visuelle). Ils doivent être signalés au médecin.

Conseiller au patient un analgésique antipyrétique non salicylé en cas de besoin, pour éviter tout risque de diminution de l'effet de l'interféron. Une hydratation correcte pendant toute la durée du traitement doit être assurée.

La solution injectable, une fois reconstituée, se conserve pendant 2 heures à température ambiante et 24 heures à + 4 °C.

► Adéfovir

Le patient doit être informé que le traitement ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires (utilisation de préservatifs et seringues à usage unique pour les toxicomanes par voie intraveineuse) doivent continuer à être prises. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace étant donné le risque potentiel pour le fœtus humain.

Il convient d'informer le patient de la possibilité de survenue d'effets indésirables dont les plus fréquents sont les céphalées, les troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, nausées), les éruptions cutanées, le prurit et l'asthénie.

Le médicament est à prendre au moment ou en dehors des repas.

Expliquer au patient que le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique régulière.

Des examens biologiques doivent être pratiqués régulièrement pendant toute la durée du traitement et plusieurs mois après l'arrêt (surveillance des fonctions hépatique et rénale).

► Entécavir

Le patient doit être informé que le traitement par l'entécavir ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires devront par conséquent continuer à être prises.

La femme en âge de procréer doit utiliser une méthode de contraception efficace car les risques pour le fœtus humain ne sont pas connus. De même, l'allaitement n'est pas recommandé.

Le patient atteint de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au lactose, un déficit en Lapp-lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doit pas prendre ce médicament.

Chez le patient n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, le comprimé peut être pris avec ou sans aliments. Chez le patient résistant à la lamivudine, le comprimé doit être pris à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas).

Le patient doit connaître les principaux effets indésirables : céphalées, fatigue, sensations vertigineuses et nausées. Ceci doit lui faire prendre conscience du risque pour la conduite automobile en cas d'apparition de ces effets.

Expliquer au patient que le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique régulière.

Des examens biologiques doivent être pratiqués régulièrement pendant toute la durée du traitement et plusieurs mois après l'arrêt (surveillance des fonctions hépatique et rénale).

► **Lamivudine**

Le patient doit être informé qu'il n'a pas été prouvé que le traitement par la lamivudine réduit le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

Informez le patient des effets indésirables les plus fréquents (céphalées, maux de tête, fatigue, nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, toux, douleurs ostéo-musculaires).

Le patient doit signaler au médecin toute survenue de troubles musculaires (myalgies, crampes).

Le médicament est à prendre en dehors ou au cours des repas.

Expliquez au patient que le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique régulière.

Des examens biologiques doivent être pratiqués régulièrement pendant toute la durée du traitement.

Disulfirame

Informez le patient de l'action du produit. La prescription de ce médicament s'inscrit dans un projet thérapeutique discuté et choisi avec le patient.

Indiquer à l'entourage du patient que ce produit ne doit jamais être administré au malade à son insu.

Les effets gênants liés au disulfirame sont indiqués au patient ; il s'agit de somnolence et de fatigue en début de traitement, goût métallique, mauvaise haleine, céphalées, troubles gastro-intestinaux et allergie cutanée.

L'association disulfirame-alcool provoque des bouffées congestives du visage, des nausées et vomissements, une tachycardie et une hypotension.

La prise journalière d'un comprimé a lieu le matin à jeun d'alcool.

Mettre en garde les patients sous disulfirame de la prise de médicaments en solution alcoolique (sirops, solutés, ampoules buvables), voire même de produits cosmétiques susceptibles de provoquer une réaction antabuse (lotions après rasage).

D-pénicillamine

Expliquez au patient que le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique régulière. Des examens biologiques doivent être pratiqués tous les 15 jours en début de traitement, puis un peu plus espacés.

Le patient doit informer immédiatement son médecin en cas de survenue :

- de fièvre ou de syndrome infectieux ;
- de fatigue musculaire des muscles de la face, du cou, des masticateurs ;
- de dyspnée.

Naltrexone

Informez le patient de l'action du produit. La prescription de ce médicament s'inscrit dans un projet thérapeutique discuté et choisi avec lui.

Le médecin doit savoir si le patient présente un état de dépendance aux opiacés et doit le confirmer en réalisant le test à la naloxone (antagoniste morphinique de courte durée d'action) ou en vérifiant l'absence de substances morphiniques dans les urines au bout de 7 à 10 jours de sevrage. Le patient en est informé.

D'autre part, si le patient suit un traitement antalgique par opiacés, une dose plus forte sera nécessaire pour soulager la douleur.

Le patient doit informer immédiatement le médecin en cas de survenue :

- de dépression respiratoire ;
- de gonflement de la face ;
- de démangeaisons ;
- d'érythème.

Prévenir le patient qu'une prise massive d'opiacés ayant pour but de surmonter l'effet de la naltrexone peut entraîner une intoxication aiguë engageant le pronostic vital.

Expliquez au patient que le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique régulière.

Des examens biologiques doivent être pratiqués régulièrement pendant toute la durée du traitement (surveillance des fonctions hépatique et rénale).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Cirrhose

Toutes les maladies chroniques du foie peuvent conduire à la cirrhose, ensemble lésionnel irréversible associant fibrose, processus de régénération nodulaire et modifications profondes de la vascularisation du parenchyme. L'existence d'une cirrhose, quelle que soit sa cause, expose le malade au risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Dans le cadre d'une politique de santé publique, il est opportun d'intervenir sur les causes des maladies hépatiques, qu'il s'agisse de la prévention de l'alcoolisme, de la lutte contre la toxicomanie ou des campagnes de vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Stratégie thérapeutique

Médicaments utilisés. — Ils sont actifs soit, sur les causes de l'hépatopathie soit, une fois la cirrhose constituée, efficaces dans le traitement de ses complications.

Ils appartiennent à des classes très diverses : antiviraux (interféron, vidarabine, ribavirine), anti-infectieux (norfloxacine), « antiacool » (disulfirame et acamprosate), vitamines B₁ B₆, glucocorticoïdes, chélateurs du cuivre (D-pénicillamine), antilithiasique biliaire (acide ursodésoxycholique), β -bloquant (propranolol), dérivé nitré (5 mononitrate d'isosorbide), médicaments vasoactifs (terlipressine, somatostatine, octréotide), diurétiques (spironolactone, furosémide), expanseurs volémiques, laxatifs (lactulose), anxiolytiques (benzodiazépines, méprobamate).

Critères de choix thérapeutique. — Ils varient selon le type et la gravité de la pathologie.

Il est essentiel d'agir, chaque fois que possible, sur la cause de l'hépatopathie :

- d'abord sur l'alcoolisation, malgré les échecs souvent nombreux. La cure de sevrage fait appel aux anxiolytiques et vitaminothérapie B₁ B₆. L'aide au maintien de l'abstinence fait appel au disulfirame et à l'acamprosate. Elle doit être conduite avec précaution en cas de cirrhose. Elle est contre-indiquée si la cirrhose est décompensée ;
- ensuite sur les infections virales B et C ; les traitements combinés interféron α -ribavirine constituent un net progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C.

Il est cependant d'autres hépatopathies, moins fréquentes, qui disposent d'un traitement médicamenteux efficace : hépatite chronique auto-immune (glucocorticoïdes), cirrhose biliaire primitive (acide ursodésoxycholique), maladie de Wilson (D-pénicillamine), dont certaines ne s'observent que chez l'enfant (déficit de synthèse des acides biliaires, tyrosinémie héréditaire). Lorsque la cirrhose est constituée, le traitement de la cause est souvent nécessaire même s'il est moins efficace, tout en étant parfois d'emploi difficile comme l'interféron α dans les cirrhoses virales ; il reste toutefois contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée.

Le traitement des manifestations de cirrhose décompensée, ascite et rupture de varices œsophagiennes fait l'objet de consensus.

L'ascite est prise en charge, en complément d'un régime de restriction sodée, par des ponctions évacuatrices associées à des produits assurant une expansion volémique. La spironolactone, diurétique d'épargne potassique, est indiquée dans le traitement d'entretien, en association possible avec le furosémide.

Après dépistage endoscopique des varices œsophagiennes, la prévention de leur rupture est assurée par le propranolol, β -bloquant non cardiosélectif ou en cas de contre-indications par les dérivés nitrés. La stratégie du traitement hémostatique d'urgence de la rupture des varices œsophagiennes fait appel à la sclérose endoscopique des varices ou à leur ligature élastique. Les médicaments vasoactifs, terlipressine, somatostatine ou octréotide, qui abaissent la pression portale, occupent une place de choix. Ils doivent être prescrits le plus tôt possible, en attente du traitement endoscopique.

En cas de récurrence, la ligature endoscopique est le traitement de choix, éventuellement associée aux β -bloquants.

Malgré les progrès thérapeutiques accomplis, la cirrhose demeure une affection grave avec une mortalité élevée. Pour certains patients, la seule chance réside dans la transplantation hépatique.

Optimisation posologique

Pour la plupart des médicaments utilisés dans la cirrhose, la mesure des concentrations plasmatiques ne présente pas d'intérêt. L'adaptation posologique se fait en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Prévention de l'iatropathogénie

Les glucocorticoïdes par voie générale sont contre-indiqués en cas d'état infectieux non contrôlé.

Une insuffisance rénale contre-indique l'utilisation des diurétiques, alors qu'une insuffisance cardiaque aiguë et les blocs auriculo-ventriculaires contre-indiquent celle des β -bloquants.

De nombreuses situations pathologiques (affection cardiaque sévère, insuffisance rénale chronique, insuffisance médullaire sévère, antécédents d'épilepsie et troubles thyroïdiens) sont des contre-indications à l'usage de l'interféron α .

Parmi les médicaments vasoactifs, la somatostatine et l'octréotide sont mieux tolérés que la terlipressine, qui par ailleurs, fait l'objet de nombreuses contre-indications.

L'utilisation de glucocorticoïdes et diurétiques nécessite de surveiller la kaliémie. De nombreuses interactions médicamenteuses sont responsables de situations pathologiques dangereuses, en potentialisant leurs effets hypo- ou hyperkaliémiques.

L'arrêt brutal des traitements corticoïde et β -bloquant peut entraîner des phénomènes de rebond engendrant des situations à risque.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : cirrhose alcoolique. Une patiente de 37 ans, divorcée sans enfant, ayant eu une tuberculose à l'âge de 14 ans est hospitalisée pour une cirrhose éthylique sévère découverte en novembre 2002 à l'occasion d'une première décompensation ictéro-œdémato-ascitique. Les consommations journalières d'alcool sont d'un litre de vin et celles de tabac de deux paquets de cigarettes.

Les examens complémentaires réalisés retrouvent :

- γ -GT : 895 UI/L (N < 55 UI/L), phosphatases alcalines : 257 UI/L (N < 136 UI/L), bilirubine totale : 163 mmol/L, bilirubine conjuguée : 145 mmol/L, ALAT normales, ASAT : 2,5 N ;
- taux de prothrombine : 35 % ;
- protidémie : 52 g/L, albuminémie : 29 g/L ;
- la NFS signe une anémie macrocytaire normochrome, une réticulocytose normale, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (globules blancs : 26 000/mm³), hémoglobine : 7,9 g/dl, VGM : 117 m³ ;
- l'ionogramme urinaire traduit une chute de la natriurèse avec un sodium à 8 mmol/L et un potassium à 9 mmol/L ;
- la VS est à 20 mm la première heure ;
- l' α -foetoprotéine est normale (5 ng/mL) ;
- l'ECBU est stérile et l'hémoculture négative ;
- l'échographie abdominale montre une hépatomégalie ;
- la fibroscopie ne retrouve pas de varice œsophagienne mais une œsophagite érosive ;
- les sérologies HIV, VHB et VHC sont négatives ainsi que les anticorps antitissus ;
- la ponction-biopsie hépatique (PBH) montre une fibrose constituée, des lésions d'hépatite alcoolique aiguë, une stéatose marquée et une hypersidérose minime.

Au cours de l'hospitalisation, la patiente a perdu 8 kg sous diurétiques et à la suite d'une ponction d'ascite.

Le traitement de sortie comprend :

- *Cortancyl* : 40 mg/jour ;
- *Aldactone* 75 : 1 comprimé 2/jour ;
- *Mopral* 20 : 1 comprimé le matin ;
- *Duphalac* : si constipation ;
- *Tardyféron* : 2 comprimés/jour.

Une seconde hospitalisation survient en mars 2006 en raison d'une nouvelle décompensation ictéro-ascitique. Cet épisode est traité par corticothérapie après résolution d'une sinusite sous traitement antibiotique.

L'évolution est émaillée d'un épisode d'encéphalopathie hépatique et d'un syndrome hépato-rénal ayant répondu favorablement à l'albumine.

La fibroscopie digestive retrouve une œsophagite ulcéreuse et une gastropathie fundique d'hypertension portale ainsi que des varices œsophagiennes de grade II.

En cours d'hospitalisation, l'apparition d'une ascite provoquant la prise de 4 kg est traitée par une ponction évacuatrice et une perfusion de *Voluven*. Les résultats de l'examen du liquide d'ascite sont : protides 4 g/L. Éléments nucléés : 17. Absence de germes.

À sa sortie, la patiente est prise en charge dans un centre d'hygiène alimentaire. Son traitement comprend :

- *Avlocardyl* 160 : 1 comprimé/jour ;
- *Mopral* 20 : 1 gélule/jour pendant 2 semaines ;
- *Cortancyl* 40 : 1 comprimé/jour pendant 1 mois ;
- *Noroxine* 400 : 1 comprimé 2/jour ;
- *Aldactone* 75 : 1 comprimé/jour ;
- *Lasilix* 40 : 1 comprimé/jour ;
- Restriction hydrique à 500 mL avec régime sans sel strict.

QUESTIONS

1. Parmi les éléments suivants relevés dans l'observation, quels sont les signes de gravité de la cirrhose ?

- a) La circulation veineuse collatérale.
- b) L'ictère.
- c) L'hypoalbuminémie.
- d) L'ascite.
- e) Les varices œsophagiennes.

2. Quel est le stade de gravité de la cirrhose de ce malade dans la classification de Child-Pugh ?

- a) Stade A.
- b) Stade B.
- c) Stade C.

3. Parmi les résultats d'examens biologiques établis lors de la 1^{re} hospitalisation, quels sont ceux qui sont compatibles avec le diagnostic de cirrhose alcoolique ? Commentez-les. Quels signes confirment la sévérité de la maladie ?

4. Justifiez les mesures thérapeutiques prises.

5. Quelles autres mesures thérapeutiques sont envisageables ?

6. Quelles sont les évolutions possibles de l'hépatopathie ?

RÉPONSES

1. b), d)

b) et d) L'ictère et l'ascite traduisent une poussée d'insuffisance hépatique.

La cirrhose peut rester longtemps non compliquée, elle est dite alors compensée. Quand elle se complique, deux fois sur trois, l'ictère est contemporain de l'ascite. Son intensité est variable ; il est fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique. L'ascite peut s'accompagner d'œdème des membres inférieurs.

Les autres complications sont l'encéphalopathie hépatique, les hémorragies digestives, l'œsophagite ulcérée, les infections et l'hépatocarcinome.

La décompensation de la cirrhose de ce malade est certainement due à une majoration récente de l'éthylisme et la survenue d'une hépatite alcoolique aiguë aggravant l'insuffisance hépatocellulaire.

- a), e) La circulation veineuse collatérale et les varices œsophagiennes signent l'hypertension portale. L'endoscopie précise également pour les grosses varices, s'il existe des taches purpuriques ou rouges sur la paroi, laissant craindre une rupture proche.
- c) L'hypoalbuminémie révèle l'insuffisance hépatocellulaire. Elle découle d'un déficit de fabrication, d'une dilution plasmatique et de fuites intestinales.

2. c)

La classification la plus utilisée est celle dite, de Child-Pugh qui permet de calculer un score permettant d'évaluer le pronostic des malades cirrhotiques. Selon le degré de sévérité des critères, il est attribué 1, 2 ou 3 points. Le score final est établi en additionnant les points (voir tableau 17.7).

Tableau 17.7. Classification de Child-Pugh.

	1 point	2 points	3 points
Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-30	> 30
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine	> 50 %	40-50 %	< 40 %
Ascite	Absente	Modérée	Importante
Encéphalopathie	Absente	Minime	Coma

Stade A : 5-6 points, stade B : 7-9 points, stade C : 10-15 points.

Lors de la première hospitalisation, cette patiente obtient un score final de 10 points, ce qui correspond à une cirrhose grave décompensée.

Le stade A évoque une cirrhose non compliquée alors que le B correspond à la situation intermédiaire.

3. L'hémogramme montre une anémie et une macrocytose sans signe de régénération médullaire, la réticulocytose étant normale.

Les causes les plus probables de ces anomalies sont l'alcoolisme et la cirrhose d'une part (macrocytose) et l'hémodilution due à l'augmentation du volume plasmatique (anémie) d'autre part.

Une carence en folates, fréquente chez l'éthylique est possible.

Les tests hépatiques prouvent :

- un syndrome de cholestase ictérique avec augmentation des phosphatases alcalines, ainsi que de la bilirubine ;
- un syndrome de cytolysé avec élévation des transaminases, avec un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 ;
- une forte augmentation de la γ -glutamyl-transférase (γ -GT) ;
- un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire avec une baisse importante du taux de prothrombine ;
- un syndrome inflammatoire avec l'augmentation de la vitesse de sédimentation.

La forte augmentation de la γ -GT et la macrocytose, contrastant avec une élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases témoignent de l'alcoolisme chronique.

L'existence d'une cytolysé d'intensité moyenne avec un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 et une importante élévation des γ -GT est en faveur d'une hépatite alcoolique aiguë.

La sévérité de la maladie est confirmée par la baisse du taux de prothrombine, l'élévation de la bilirubine conjuguée au-dessus de 80 mmol/L.

4.

Hospitalisation. — Elle est impérative. L'hépatite alcoolique aiguë grave (insuffisance hépatocellulaire, augmentation importante de la bilirubine) impose l'hospitalisation, l'arrêt définitif et complet de l'alcool, la rééquilibration hydroélectrolytique.

Corticothérapie. — Certains patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë peuvent bénéficier d'une corticothérapie. La sous-population de patients bénéficiaires est définie par un certain nombre de critères :

- encéphalopathie hépatique ;
- absence d'hémorragie digestive et d'infection ;
- maladie sévère avec un score de Maddrey supérieur à 32.

Le score de Maddrey est calculé à partir du temps de Quick et de la bilirubinémie. Il est d'autant plus élevé que ces deux paramètres sont importants.

Cette patiente peut logiquement bénéficier de cette thérapeutique. La posologie est de 40 mg de prednisolone (*Cortancyl*) pendant 28 jours avec arrêt brutal. Au bout de 8 jours on ne visualise pas de décroissance de la bilirubinémie.

Ponctions évacuatrices. — La ponction d'ascite a pour but de diminuer la tension de l'abdomen. La compensation est réalisée par une perfusion d'un soluté de remplissage vasculaire (gélaline, dextran ou hydroxyéthylamidon). Le *Voluven* est prescrit à la dose de 500 mL pour 2 L d'ascite évacués, ce qui a pour but de réduire le risque d'hypovolémie liée à la ponction de grand volume.

Traitement diurétique. — La spironolactone (*Aldactone*) est prescrite en raison de l'hyperaldostérionisme secondaire, avec en particulier un sodium urinaire effondré. Ce traitement doit s'accompagner d'un régime sans sel strict et d'une restriction hydrique. Devant l'évolution de la pathologie, lors de la 2^e hos-

pitalisation, le traitement diurétique est augmenté par l'association d'un second médicament : le furosémide (*Lasilix*).

Traitement antibiotique. — Chez les patients ayant une faible concentration de protides dans le liquide d'ascite (inférieure à 10 g/L), le risque d'apparition d'une infection du liquide d'ascite est élevé. La prescription de norfloxacine (*Noroxine*) réduit le risque de récurrence.

Traitement β -bloquant. — Cette patiente présente des varices à risque hémorragique. Le traitement β -bloquant est la méthode de choix de prévention primaire de l'hémorragie digestive de varices œsophagiennes.

Les β -bloquants non sélectifs ont plus d'effets bénéfiques sur l'hypertension portale que les β -bloquants cardiosélectifs. Le propranolol LP (*Avlocardyl*) est le plus utilisé dans cette indication, à la dose unique de 160 mg/jour. On peut aussi utiliser le nadolol (*Corgard*) à la dose de 40 à 80 mg/jour.

Trois complications particulières de ce traitement sont à redouter :

- l'arrêt brutal des β -bloquants aggrave le risque hémorragique par phénomène rebond de stimulation adrénergiques ; en réalité, la prise aléatoire des β -bloquants est la principale responsable de rebonds tensionnels au niveau des varices, accroissant ainsi le risque de rupture ;
- quelques rares cas d'encéphalopathie hépatique ont pu être observés ;
- certaines hémorragies digestives surviennent chez des malades cirrhotiques recevant un β -bloquant se compliquent de difficultés de réanimation avec un collapsus en l'absence de tachycardie réflexe.

Traitement antisécrétoire, antiacide. — Il vise à traiter l'œsophagite objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions et d'ulcérations. L'oméprazole (*Mopral*) est prescrit à la posologie de 20 mg/jour. Une telle posologie est suffisante chez cette patiente, insuffisante hépatique ; la surface sous la courbe est en effet augmentée et l'élimination ralentie.

5. La proposition d'un sevrage peut intervenir lorsque le malade a décidé d'arrêter de boire après avoir pris conscience que les risques auxquels il s'expose sont plus importants que les bénéfices que lui procure l'alcool.

Un sevrage comporte deux temps. Le sevrage physique s'établit en général sur deux semaines. La thérapeutique consiste en :

- une information et une mise en confiance du malade à qui il convient d'expliquer le déroulement des événements ;
- une hydratation suffisante ;
- des anxiolytiques sont prescrits avec précaution à faibles doses et sur une période limitée à 7 jours. En cas de cirrhose décompensée, ils sont contre-indiqués ;
- une vitaminothérapie B₁, B₆.

Le sevrage psychologique va durer beaucoup plus longtemps, parfois des années. L'élément fondamental

du traitement est la parole. Les entretiens patients-médecins sont individuels mais également familiaux. À cette relation s'ajoute une relation d'identification et d'espoir faisant intervenir le groupe (participation à des groupes de paroles, fréquentation d'association d'entraide, participation à des groupes d'information sur la dépendance et le phénomène de l'abstinence).

Deux médicaments sont indiqués dans l'aide à l'abstinence :

- le disulfirame (*Espéral*) qui provoque un effet antabus lors de la consommation d'alcool. Il est donc prescrit à la posologie d'un 1/2 à 1 comprimé par jour pendant des mois, voire des années, de façon continue ou à la demande ;
- l'acamprosate (*Aotal*) agit sans effet antabus en diminuant l'appétence vis-à-vis de l'alcool. La posologie habituelle est de 6 comprimés par jour pour les patients de plus de 60 kg et de 4 comprimés par jour pour les patients de moins de 60 kg. La durée de traitement recommandée est de moins de un an. Ce traitement reste cependant très discuté.

6. Le pronostic dépend de l'obtention et la durée de sevrage. En cas d'arrêt de l'intoxication alcoolique, l'évolution est favorable assez souvent. Les lésions de stéatose et d'hépatite alcoolique aiguë sont réversibles ; la cirrhose se stabilise. Il existe toutefois un risque ultérieur d'hépatocarcinome.

Si l'intoxication alcoolique se poursuit, comme c'est le cas de cette patiente, l'évolution se fait dans le sens d'une aggravation de la maladie, avec de nouvelles poussées d'hépatite alcoolique aiguë. La mort survient au décours d'une complication de l'hypertension portale et/ou de la majoration de l'insuffisance hépatocellulaire, après plusieurs poussées d'ascite et d'œdèmes, telle qu'une hémorragie digestive, un syndrome hématorénal ou une surinfection.

Cas n° 2 : cirrhose virale. Un patient de 66 ans, marié, ayant eu une typhoïde à l'âge de 20 ans est diabétique non insulino-dépendant, traité par ailleurs pour des troubles du rythme. Son traitement est :

- *Sérécort* : 3 comprimés/jour ;
- *Diamicron* : 3 comprimés/jour ;
- *Glucophage* : 3 comprimés/jour ;
- *Lanzor* : 1 comprimé/jour.

Il est atteint d'une hépatite B virale chronique découverte au stade de cirrhose en 2004. Un bilan endoscopique réalisé en février 2006 montre des signes d'hypertension portale : varices œsophagiennes de grade I et gastropathie. L'échographie abdominale ne retrouve pas de nodule hépatique. L' α -fœtoprotéine est stable à 13 ng/mL (N < 10 ng/mL). Enfin la vitesse de sédimentation est élevée (85 mm à la première heure) expliquée par un bloc β - γ à l'électrophorèse des protéines avec un pic monoclonal d'immunoglobuline γ . Ce patient est hospitalisé en juillet 1998 pour une première décompensation œdémato-ascitique.

Depuis un mois, le médecin traitant avait prescrit un traitement diurétique, thiazidique devant l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs. Durant cette hospitalisation, il bénéficie d'une ponction évacuatrice d'ascite (6 L) et d'un traitement d'entretien par un régime sans sel et par la spironolactone (*Aldactone*) : 1 comprimé/jour.

En raison du faible taux de protéines dans l'ascite (6 g/L), une prophylaxie primaire d'une infection d'ascite est instaurée par *Noroxine* : 1 comprimé/jour.

L'hypokaliémie (2,5 mmol/L) sans signe électrique, est corrigée par du sirop de gluconate de potassium. La natrémie est normale ainsi que la créatininémie.

Il n'est pas retrouvé de facteur déclenchant évident à cette décompensation. Le traitement de sortie comporte :

- *Sérécór* : 3 comprimés/jour ;
- *Noroxine* 400 : 1 comprimé/jour ;
- *Aldactone* 50 : 1 comprimé/jour ;
- un régime sans sel et un régime diabétique.

Les traitements médicamenteux antérieurs sont arrêtés : *Glucophage*, *Diamicron* et les diurétiques hypokaliémants.

Une seconde hospitalisation intervient après, à la suite de troubles du sommeil avec inversion du rythme nyctéméral et sensations vertigineuses, sous traitement hypnotique par zopiclone (*Imovane*). L'ionogramme est normal ainsi que la fonction rénale. Il n'y a pas de foyer infectieux. On constate une amélioration rapide avec disparition du ralentissement psychomoteur sous traitement symptomatique par *Duphalac* et arrêt du traitement hypnotique. Le traitement de sortie est :

- *Sérécór* : 3 comprimés/jour ;
- *Aldactone* 75 : 1 comprimé/jour ;
- *Noroxine* 400 : 1 comprimé/jour ;
- *Duphalac* : 6 sachets/jour ;
- *Lanzor* : 1 comprimé/jour.

QUESTIONS

1. Durant la première hospitalisation du patient, plusieurs modifications ont été apportées à la thérapeutique médicamenteuse, antidiabétique et diurétique, tout particulièrement. Commentez-les.
2. Commentez la prise en charge du patient lors de seconde hospitalisation.
3. Quelles peuvent être les alternatives thérapeutiques ?

RÉPONSES

1. **Traitement antidiabétique.** — Le patient est traité depuis plusieurs années pour son diabète non insulino-

dépendant par l'absorption d'un sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide (*Diamicron*) et d'un biguanide, la metformine (*Glucophage*).

Ces deux médicaments sont formellement contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère :

- le gliclazide peut être responsable d'une élévation des enzymes hépatiques, d'un ictère cholestatique et d'une hépatite toxique ;
- la metformine peut s'accumuler dans l'organisme par surdosage en cas d'insuffisance hépatique. Cela se traduit alors par une acidose métabolique avec augmentation du taux sanguin de lactates. L'acidose lactique est souvent mortelle.

Un régime diabétique est instauré. Si la glycémie et l'hémoglobine glycosylée sont normales, le régime seul suffira.

Dans le cas de valeurs trop élevées, un traitement par insuline lente à 1 injection/jour sera nécessaire.

Traitement diurétique. — Avant son hospitalisation, ce patient bénéficiait d'un traitement diurétique thiazidique visant à corriger les œdèmes des membres inférieurs.

L'hypokaliémie franche constatée est probablement en rapport avec la prise de ce diurétique hypokaliémiant. L'hypokaliémie est progressivement normalisée par apport de sirop de gluconate de potassium et le remplacement du thiazidique par un diurétique épargneur de potassium, la spironolactone (*Aldactone*), habituellement employée dans le traitement des ascites.

Des raisons supplémentaires de corriger rapidement la kaliémie sont liées à la pathologie de ce patient et à son traitement médicamenteux :

- chez ce patient cirrhotique, tout désordre métabolique comme une dyskaliémie peut être un facteur déclenchant d'un épisode aigu d'encéphalopathie hépatique ;
- la prescription chez ce patient d'un antiarythmique du groupe I, l'hydroquinidine (*Sérécór*) impose de corriger toute hypokaliémie afin de prévenir la survenue possible de torsades de pointe. L'association à un médicament hypokaliémiant est à éviter.

En cas de traitement prolongé avec ce médicament, la surveillance biologique du potassium et du magnésium doit être régulière ; l'hypomagnésémie fréquente chez le cirrhotique doit être également corrigée.

La surveillance hématologique, à la recherche d'une thrombopénie et d'une anémie est nécessaire.

L'association avec les β -bloquants est à surveiller ; elle peut être responsable de troubles de la conduction, de l'automatisme, de la contractibilité.

L'usage d'un β -bloquant chez ce patient diabétique est par ailleurs déconseillé.

En cas d'évolution de sa maladie, de l'aggravation de l'hypertension portale, la présence de grosses varices œsophagiennes nécessitera la mise en œuvre d'un traitement prophylactique. En cas de recours au propranolol une surveillance très étroite devrait être instaurée chez ce malade diabétique.

2. Le patient est hospitalisé à la suite d'un épisode aigu d'encéphalopathie hépatique. Les facteurs déclenchants habituels sont :

- accumulation de médicaments, en particulier sédatifs ;
- hémorragie digestive ;
- infection ;
- désordre métabolique, en particulier :
 - hyponatrémie, souvent liée à un traitement diurétique,
 - dyskaliémie,
 - déshydratation,
 - hépatite surajoutée,
 - carcinome hépatocellulaire.

Dans le cas présent, l'*Imovane* est vraisemblablement le facteur déclenchant.

Le traitement de l'encéphalopathie hépatique repose avant tout sur la découverte du facteur étiologique et son traitement.

La thérapeutique repose donc sur :

- l'arrêt de la prise d'*Imovane* ;
- un traitement symptomatique : le lactulose (*Duphalac*) prescrit à la posologie de 6 à 10 sachets/jour en traitement d'attaque. Il acidifie le liquide intestinal et accélère le transit, ce qui diminue l'ammoniogénèse locale. Pour être efficace, ce traitement doit être prescrit à une posologie suffisante pour entraîner une diarrhée modérée.

3.

Traitement antiviral. — Un traitement antiviral doit être discuté. Le pronostic de la cirrhose virale B en l'absence de traitement est souvent mauvais. Quand l'hépatite B a atteint le stade de cirrhose, la multiplica-

tion virale est souvent arrêtée. Chez quelques malades cependant, elle persiste et un traitement antiviral est à tenter pour limiter l'aggravation de l'atteinte hépatique. L'interféron α (*Roféron*, *Intron A*) et ses formes pégylées (*Pégasys*, *Viraféronpeg*) ont non seulement un effet antiviral mais aussi une action antifibrosante. L'interféron α reste d'un emploi difficile en cas de cirrhose ; une aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire peut survenir en début de traitement. C'est pourquoi le traitement doit être initié à doses faibles, 1 million d'unités 3 fois par semaine pour atteindre 3 millions d'unités 3 fois par semaine après 1 ou 2 mois. *Pégasys* et *Viraféronpeg* ont l'avantage d'être administrés une fois par semaine du fait d'une demi-vie d'élimination 10 fois plus longue que celle de l'interféron non pégylé. La durée de traitement est de 6 mois. Ce traitement reste contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée.

Un traitement par lamivudine et adéfovir ou entécavir et adéfovir permettrait de contrôler la charge virale et de la négativer.

Transplantation hépatique. — Le principal problème reste la prévention de la récurrence sur le greffon, qui doit passer par la réduction de la virémie pour l'hépatite B grâce aux traitements antiviraux (lamivudine, adéfovir et entécavir) prescrits à vie. L'administration d'immunoglobulines B en traitement préventif a permis de diminuer de façon très significative les récurrences virales et d'améliorer la survie.

Actuellement, de nouvelles molécules antivirales qui sont des analogues nucléosidiques et nucléotidiques sont en cours d'évaluation (telvétudine, clévidine, ténofovir).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BERNARD O., ALVAREZ F., BRUNELLE F. *et al.* — Hypertension portale de l'enfant. In : Benhamou J.-P., Lebre D. *Progrès en hépato-gastro-entérologie*. Doin, Paris, 1989, 4, 227-239.
- BERNADES P., BELGHITE J., BLEICHNER G. *et al.* — Rapport de la réunion de consensus sur le traitement d'urgence des hémorragies digestives hautes de l'hypertension portale de la cirrhose. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1990, 14, B63-67.
- BESSON I., INGRAND P., PERSON T. *et al.* — Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 555-560.
- CALÈS P., OBERTI F. — Stratégie du traitement hémostatique des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes. *Gastroentérol. Clin. Biol.* 1995, 19, B1-B9.
- CALÈS P. — Hémorragies digestives des cirrheses. *Rev. Prat.*, 1997, 47, 497-502.
- CHERQUI D., PIEDBOIS P., PIERGA J.Y. *et al.* — Multimodality adjuvant treatment and liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994, 73, 2721-2726.
- CONFÉRENCE DE CONSENSUS. — Traitement de l'hépatite C (Paris 2002). *Ann. Med. Interne*, 2002, 153, 457-477.
- CONFÉRENCE DE CONSENSUS. — Complications de l'hypertension portale. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 2004, 28 (suppl2), 324-334.
- CONFÉRENCE DE CONSENSUS. — Indications de la transplantation hépatique. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 2005, 29, 577-589.
- CONSENSUS CONFERENCE ON THE INDICATIONS OF LIVER TRANSPLANTATION (Paris 1993). — *Hepatology*, 1994, 20 (suppl).
- De FRANCHIS R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005, 43, 167-176.
- De FRANCHIS R. *et al.* EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol.* 2003, 39 (suppl1), 3-29.
- GAIGNARD J.-Y., KIRITZÉ-TOPOUR P. — *L'alcoologie en pratique quotidienne*. Delabie, 1991.
- GIROUD J.-L., MATHÉ G., MEYNIEL G. — Pharmacologie clinique-Base de la thérapeutique 2^e édition, Expansion scientifique française, Paris, 1988.
- HARRISSON T.R. — *Principes de médecine interne*. 5^e édition française, collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris.
- JOUET P., GRANGE J.D. — Flore bactérienne et cirrhose. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 2003, 27, 738-748.
- Graziadei I.W., *et al.* — Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor

- progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.*, 2003, 9, 557-563.
- LEVACHER S., LETOUMELIN P., PATERON D. — Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*, 1995, 346, 865-868.
- LUBEL J.-S., ANGUS P.-W. — Modern management of portal hypertension. *Int. Med. J.*, 2005, 35, 45-49.
- MAGGIORE G., ALVAREZ F., BERNARD O. — Autoimmune chronic hepatitis. In: Buts JP, Sokal EM (eds). *Management of digestive and liver disorders in infants and children*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993, 567-75
- NISHIGUCHI S., KUROKI T., NAKATANI S. *et al.* — Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 1995, 2, 1051-1055.
- PATERON D., POURRIAT J.-L. — Infections bactériennes sévères du cirrhotique. *Réan Urg.*, 1995, 4, 593-602.
- PAUWELS A., FLORENT C., DESAINT B. *et al.* — Terlipressine et somatostatine dans le traitement des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1994, 18, 388-389.
- POYNARD T., CALÈS P., PASTA L., the FRANCO-ITALIAN MULTICENTER STUDY GROUP. — Beta adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and oesophageal varices. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1532-1538.
- SAULNIER J.-L. — *Médicaments, grossesse et allaitement. Aide à la prescription des médicaments chez la femme enceinte et allaitante*. SERENDIP, collection APHIF, Paris, 1984.
- SAULNIER J.-L. — *Médicaments et allaitement*. Dossier du CNIMH, 1996, 15II, 5-6, 5-207.
- SCHORDERET M. — *Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3^e éd., Frison-roche, 1998, Paris ; Slatkine, Genève.
- SINGLAS E., TABURET A.-M. — *Abrégé de pharmacocinétique*. Biologie n° 9, Hoechst.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	368
<i>Physiopathologie</i>	368
<i>Médicaments utilisables</i>	368
Médicaments à visée symptomatique	369
« Médicaments de fond »	369
Mécanisme d'action des « médicaments de fond », relation structure-activité	370
Pharmacocinétique	372
Critères de choix thérapeutique	373
Optimisation thérapeutique	376
<i>Optimisation posologique et optimisation de l'administration</i>	376
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	377
Prévention des risques majeurs	377
Prévention des effets indésirables du traitement de fond	377
<i>Conseils au patient</i>	383
<i>Perspectives</i>	383
CE QU'IL FAUT RETENIR	384
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	384
Références bibliographiques	385

18

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Chapitre révisé pour cette édition par :

Michel Brazier

*Professeur de pharmacie clinique,
doyen de la faculté de pharmacie d'Amiens,
Praticien Hospitalier
Groupe hospitalier Amiens-Sud,
Amiens, France*

Patrice Fardellone

*Professeur de rhumatologie,
service de rhumatologie,
CHU Amiens, France*

Nos remerciements à

Johnny Moretto

*interne en pharmacie au département de pharmacie
du CHU de Besançon, pour la relecture
et la révision définitive de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde est un des rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents, touchant 0,3 % de la population française de plus de 20 ans.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie caractérisée par une inflammation chronique du tissu synovial d'origine immunologique et auto-entretenu. Un tissu de granulation synovial apparaît (le pannus), envahissant peu à peu l'articulation avec le comportement intra-articulaire d'une affection maligne proliférante localisée. Si l'origine de la maladie demeure inconnue, on comprend de mieux en mieux les mécanismes cellulaires et immunologiques qui aboutissent aux lésions caractéristiques. La maladie rhumatoïde est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques (« épitope partagé » de certains gènes HLA de classe II), hormonaux (sexe ratio : 4 femmes/1 homme) et environnementaux.

Le rôle majeur revient au **lymphocyte T** dont la prolifération entraîne la stimulation des lymphocytes B, l'infiltration de la synoviale par des leucocytes et la production de cytokines pro-inflammatoires (Kingsley, 1997). Les lymphocytes B élaborent des autoanticorps à l'origine d'immun-complexes qui majorent les réactions inflammatoires.

Actuellement, certains auteurs proposent un schéma qui confère aux **macrophages** et aux **fibroblastes** un rôle déterminant (Athanasou, 1995). Ces cellules, en particulier les macrophages, par des mécanismes autocrines et paracrines, produisent des cytokines responsables de l'inflammation du tissu synovial. La prolifération et l'activation des fibroblastes sont ainsi entretenues. Elles produisent, outre les cytokines, des collagénases et des prostaglandines et activent les lymphocytes T et B.

La **destruction du cartilage** et du **tissu osseux** environnant est probablement liée à l'action des cytokines produites par les macrophages et les fibroblastes, cellules présentes en grande quantité à la jonction synoviale-cartilage, là où apparaissent les lésions initiales. La sécrétion macrophagique d'interleukine 1 (IL-1) et de *Tumor Necrosis Factor* (TNF) stimule la libération de collagénase, de radicaux oxygénés et de prostaglandines qui jouent un rôle majeur dans la destruction du cartilage. Enfin, les macrophages synoviaux se différencieraient en cellules proches des ostéoclastes (*Osteoclast-like*) susceptibles de résorber l'os avoisinant (Fujikawa, 1996).

► Diagnostic

Le diagnostic de PR est clinique et biologique. Maladie inflammatoire chronique, elle touche les articulations des membres. Les atteintes sont bilatérales et symétriques, avec une prédilection pour les extrémités (mains, pieds). Elles s'étendent aux autres articulations et sont associées à des déformations.

Il existe un **syndrome inflammatoire**, très souvent important, objectivé par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la CRP. Des manifestations immuno-

logiques sont retrouvées. Le sérum contient des autoanticorps, le plus caractéristique étant le facteur rhumatoïde (FR), immunoglobuline le plus souvent de type IgM. Le FR était classiquement recherché par le test au latex et/ou par la réaction de Waaler Rose. Actuellement, la détection du FR se fait par néphélobimétrie laser ou par test ELISA. La recherche des anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP) permet un diagnostic précoce de PR.

Les **signes radiographiques** apparaissent plus tardivement. Ils sont caractérisés par une déminéralisation des mains. Ultérieurement l'interligne articulaire est pincée. La synovite rhumatoïde détruit non seulement le cartilage mais aussi l'os épiphysaire.

Enfin, la PR est parfois une affection systémique, avec des manifestations extra-articulaires, éventuellement sévères. L'*American Rheumatology Association* (ARA) a défini plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques. Selon l'ARA, la PR est diagnostiquée si 4 des critères suivants sont observés pendant au moins 6 semaines :

- une raideur matinale (> 1 heure);
- un gonflement d'au moins trois articulations;
- un gonflement des poignets, métacarpo-phalangiennes ou interphalangiennes proximales;
- un gonflement symétrique;
- des signes radiologiques au niveau des mains (déminéralisation, érosion);
- des nodules rhumatoïdes;
- la présence du facteur rhumatoïde.

MÉDICAMENTS UTILISABLES

Les traitements de la PR visent à conserver la fonction articulaire, à éviter si possible les déformations et surtout, à maintenir l'autonomie fonctionnelle de même que l'insertion professionnelle du patient. Son résultat est partiellement conditionné par la précocité de son introduction. Il sera modulé selon le mode de présentation de la maladie et son stade évolutif.

La prise en charge du traitement de la PR comporte 4 aspects :

- l'information du malade;
- les traitements médicamenteux généraux et locaux;
- la réadaptation fonctionnelle;
- le traitement chirurgical, dans certains cas.

Ces moyens sont associés de façon variable et mis en œuvre par une équipe soignante.

Le traitement **médicamenteux** de la PR associe d'une part, des thérapeutiques à **visée symptomatique** (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, glucocorticoïdes) et d'autre part, des **traitements dits de fond** qui nous intéresseront plus particulièrement et que nous présenterons.

Ces **traitements de fond ou médicaments à action lente** sont susceptibles d'influencer favorablement l'évolution clinique et radiologique de la PR et d'agir sur les signes extra-articulaires ou biologiques.

Jusqu'à un passé récent, les produits employés n'ont jamais été conçus pour traiter des maladies auto-immunes. Utilisés de façon empirique, leur application a sou-

vent été le fruit du hasard, ces principaux traitements de fond réalisent une **immunomodulation thérapeutique**.

L'immunomodulation thérapeutique est essentiellement non spécifique puisqu'elle ne s'adresse pas à une sous-population cellulaire particulière (Sany, 1989). Les principaux produits utilisés sont parfois encore les sels d'or, les antimalariques de synthèse, la D-pénicillamine, la tiopronine, mais principalement la sulfasalazine, le méthotrexate, le léflunomide (*Arava*) et, plus exceptionnellement, des **immunosuppresseurs** comme le cyclophosphamide, le chlorambucil ou l'azathioprine.

Leur activité peut apparaître plusieurs mois après le début du traitement (3-4 mois), plus précocement avec le méthotrexate. Cet effet retardé explique la nécessaire association aux antalgiques et anti-inflammatoires, au moins au début du traitement et en pratique, de manière souvent très prolongée. Il est admis que ces traitements de fond améliorent à court et moyen termes l'évolutivité de la PR. Néanmoins, leur efficacité à long terme sur les lésions articulaires demeure incertaine (Bardin, 1992).

La stratégie thérapeutique s'est orientée dans certains cas vers une immunomodulation partiellement spécifique avec la ciclosporine A qui agit de préférence sur les lymphocytes T CD4, puis vers une immunomodulation spécifique à titre expérimental utilisant des médicaments ciblés contre certaines sous-populations de lymphocytes T (anticorps monoclonaux) ou contre les macrophages.

Ces dernières années, les progrès de la connaissance des mécanismes de l'inflammation et de l'immunopathologie ont permis une approche rationnelle du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) est une cytokine impliquée dans les différentes étapes de l'inflammation et de la destruction articulaire au cours de la PR. Ainsi, l'utilisation des agents anti-TNF- α représente l'avènement des stratégies d'immunothérapie ciblée par l'administration d'agents biologiques ou biothérapies. Pour bloquer l'action du TNF α , plusieurs possibilités sont offertes, soit par l'administration de récepteurs solubles (étanercept = *Enbrel*) soit par l'administration d'anticorps monoclonaux chimériques (infliximab = *Remicade*) ou humanisés (adalimumab = *Humira*). Les études ont montré que ces anti-TNF- α étaient plus efficaces lorsqu'ils sont associés au méthotrexate. Plus récemment, d'autres stratégies anticytokines sont devenues disponibles, certaines sont encore en cours d'étude. Ainsi l'anti-IL-1-RA : anticorps anti-récepteur de l'IL-1 (anakinra = *Kineret*) est régulièrement utilisé. Enfin l'indication de la PR sévère a été donnée très récemment à l'anti-lymphocyte B CD20+, (rituximab = *Mabthera*) jusqu'à présent utilisé dans les lymphomes non hodgkiniens. D'autres sont en cours d'expérimentation tels que l'anticorps anti-récepteur à l'IL-6 (tocilizumab = *Acemtra*) ou l'abatacept = *Orencia*, modulateur spécifique de la co-stimulation des lymphocytes T.

Médicaments à visée symptomatique

Les traitements symptomatiques comprennent :

- le repos des articulations fragilisées ;
- l'utilisation simultanée des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antalgiques ;
- la corticothérapie, si nécessaire.

► Antalgiques

L'aspirine n'est que très peu utilisée car elle nécessite des doses importantes exposant aux risques d'effets digestifs indésirables. Le paracétamol peut être employé, en association avec les AINS pour être efficace.

► Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS à *libération prolongée* sont préférés afin d'assurer une meilleure couverture pendant la nuit et au « dérouillage » matinal. Les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2, nouvelle classe d'AINS, en préservant la cyclo-oxygénase 1, en particulier gastrique, offriraient un meilleur profil de tolérance digestive, mais nécessite une surveillance de la fonction cardiaque. Seul le célécoxib a obtenu une AMM et le remboursement dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde. Une équivalence antalgique et anti-inflammatoire a été montrée par rapport aux AINS conventionnels associés à une réduction significative de l'incidence des complications digestives.

► Place des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ne sont pas considérés comme traitement de fond de la PR mais ils jouent un rôle majeur en permettant le contrôle des situations difficiles. La corticothérapie peut être utilisée *per os* ou par voie parentérale. Elle repose, pour la voie orale, sur la prednisone ou la prednisolone (*Cortancyl* ; *Solupred*), de même que sur les glucocorticoïdes à durée de vie courte administrés en une seule prise, le matin vers 8 heures, afin de respecter le cycle nyctéméral du cortisol et ne pas activer l'axe hypothalamo-surrénalien.

La posologie est d'environ 10 à 15 mg, cette dose étant réduite progressivement en fonction de l'efficacité du traitement de fond. Un régime désodé est alors nécessaire. Une supplémentation vitaminocalcique, voire l'introduction des biphosphonates (étidronate), sont recommandées surtout si la corticothérapie est prolongée plus de trois mois à des doses supérieures à 7,5 mg/jour.

La voie parentérale est à proscrire, excepté pour l'administration de « bolus » cortisoniques c'est-à-dire la perfusion IV de fortes doses de corticoïdes (250 à 500 mg de *Solumédrol*) en quelques heures. Ils sont parfois utilisés comme traitement ponctuel et adjuvant de poussées très inflammatoires. Le traitement est effectué en milieu hospitalier sous une surveillance stricte.

Chez la personne âgée qui présente des formes souvent peu évolutives, la corticothérapie à faible dose représente souvent le meilleur compromis entre tolérance et efficacité.

Une corticothérapie locale à base de formes retardes de triamcinolone peut être envisagée en injection intra-articulaire en cas d'atteintes monoarticulaires ou de douleurs localisées au niveau des grosses articulations. Toutefois, l'efficacité n'est que transitoire.

« Médicaments de fond »

Les médicaments utilisés et commercialisés en France (Vidal, 2007) sont classés dans le tableau 18.1.

Tableau 18.1. Traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Sels d'or			
aurothiopropanol sulfonate de sodium	<i>Allochrysine</i>	Solution injectable (IM)	25/50/100 mg
auranofine	<i>Ridauran</i>	Comprimé enrobé	3 mg
Sulfasalazine			
sulfasalazine	<i>Salazopyrine</i>	Comprimé gastro-résistant	500 mg
Antimalariques			
hydroxychloroquine	<i>Plaquenil</i>	Comprimé enrobé	200 mg
chloroquine	<i>Nivaquine</i>	Comprimé sécable	100 mg
Dérivés thiolés			
D-pénicillamine	<i>Trolovol</i>	Comprimé sécable	300 mg
tiopronine	<i>Acadione</i>	Comprimé enrobé	250 mg
Immunosuppresseurs			
méthotrexate	<i>Lédertrexate</i>	Solution injectable (IM)	5/25/50 mg 500 mg/1 g (usage hospitalier)
	<i>Méthotrexate Bellon</i>	Comprimé Solution injectable	2,5 mg 5 mg/2 mL
	<i>Novatrex</i>	Comprimé	2,5 mg
ciclosporine	<i>Sandimmun</i>	Capsule Solution buvable	25/50/100 mg 100 mg/mL
	<i>Néoral</i>	Capsule Solution buvable	25/50/100 mg 100 mg/mL
azathioprine	<i>Imurel</i>	Comprimé sécable	50 mg
léflunomide	<i>Arava</i>	Comprimé pelliculé	10/20/100 mg
Immunomodulateurs spécifiques			
anti-TNF- α			
– infliximab	<i>Remicade</i>	Poudre pour solution à perfuser	100 mg
– adalimumab	<i>Humira</i>	Solution injectable (SC)	40 mg
– étanercept	<i>Eubrel</i>	Poudre pour solution injectable Solution injectable (SC)	25/50 mg 25/50 mg
anti-IL-1 : anakinra	<i>Kineret</i>	Solution injectable (SC)	100 mg
anti-CD20 : rituximab	<i>Mabthera</i>	Solution à diluer pour perfusion	100 et 500 mg
Modulateur co-stimulation lymphocytes T			
abatacept	<i>Orencia</i>	Solution injectable (IV)	250 mg

Mécanisme d'action des « médicaments de fond », relation structure-activité

Plusieurs groupes de médicaments destinés au traitement de la PR peuvent être distingués : les immunosuppresseurs, les sels d'or, les dérivés sulfhydrylés ou thiolés, les antimalariques de synthèse, la sulfasalazine, et depuis

quelques années, les immunomodulateurs spécifiques, représentés notamment par les antagonistes du TNF- α mais aussi par les anti-IL-1 et l'anti-CD20.

► Immunosuppresseurs

Méthotrexate (MTX). — Le MTX est un analogue de l'acide folique et de l'aminoptérine. Il est régulièrement

prescrit dans la PR depuis plusieurs années. Il peut se lier à la dihydrofolate réductase et bloquer de façon compétitive la transformation par cette enzyme de l'acide folique (dihydrofolique) en acide tétrahydrofolique. Ce dernier est impliqué dans plusieurs réactions de synthèse, en particulier celle des acides nucléiques qui se trouve ainsi inhibée. L'action du MTX est plus nette sur les cellules à renouvellement rapide.

Ciclosporine. — Polypeptide de 11 acides aminés extrait d'un champignon (*Tolypocladium inflatum gamsii*), il présente une puissante activité immunosuppressive. Il agit en se fixant à la membrane cellulaire des lymphocytes T auxiliaires sur la molécule HLA-DR ou, plus probablement, sur le récepteur de la prolactine. Dans le lymphocyte T, la ciclosporine forme un complexe avec son récepteur intracytoplasmique, la ciclophiline ; le complexe ainsi formé se fixe sur une protéine, la calcineurine (régulatrice de nombreuses activités enzymatiques) et va inhiber la transcription des ARN messagers codant pour l'IL-2, mais aussi l'interféron- γ , l'IL-4, le TNF- α , et d'autres cytokines.

Au premier contact avec l'antigène étranger, la ciclosporine bloque les réactions d'hypersensibilité retardée, l'apparition des lymphocytes T cytotoxiques et la production d'anticorps spécifiques.

La ciclosporine est efficace dans les pathologies où l'immunité cellulaire est prédominante. L'efficacité maximale étant obtenue lorsque le médicament est introduit avant l'induction de la réaction immunitaire, ce qui ne peut être le cas pour les maladies auto-immunes.

Azathioprine. — Antimétabolite, il intervient au niveau enzymatique du métabolisme des purines par inhibition de la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques.

Léflunomide. — Il appartient à une nouvelle classe chimique et présente une action immunomodulatrice/immunosuppressive par blocage préférentiel des lymphocytes T activés, secondaire à l'inhibition de synthèse des pyrimidines. Il agit grâce à son métabolite actif qui inhibe l'enzyme humaine dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH), ce qui lui confère une action antiproliférative.

► Immunosuppresseurs spécifiques

• Anti-TNF- α

Infliximab. — L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire recombinante, il constitue un agent immunosuppresseur qui se lie avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α . Une perte de bioactivité du TNF- α par formation de complexes stables avec le TNF- α humain est ainsi obtenue.

Étanercept. — **Protéine de fusion du récepteur p75 du TNF- α .** — C'est un inhibiteur compétitif du TNF agissant par sa capture avant qu'il n'atteigne les cellules cibles. Il diminue ainsi l'activité inflammatoire sur les organes cibles.

Adalimumab. — L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement au TNF- α pour neutraliser sa fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs p 55 et p 75 du TNF- α .

• Anti-IL-1

Anakinra. — C'est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine, produit par la technique de l'ADN recombinant dans un système d'expression à base d'*Escherichia coli*. L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine 1 α et 1 β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur.

• Anti-lymphocytes CD20+

Rituximab. — Agent antinéoplasique, le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Cet antigène est une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Utilisé jusqu'à présent dans les lymphomes non hodgkiniens qui expriment cet antigène dans plus de 95 % des lymphocytes, le rituximab a obtenu récemment l'indication, en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement de fond, dont au moins un anti-TNF α . Le mabthéra est responsable de la lyse cellulaire des lymphocytes sur lesquels il se lie, il induit également une mort cellulaire par apoptose.

• Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T CD28 +

Abatacept. — C'est une protéine de fusion constituée du domaine extracellulaire du CTLA (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen*) 4 humain lié au fragment d'une IgG-1 humaine. En se liant spécifiquement aux molécules CD80 et CD86 des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), l'abatacept inhibe sélectivement une des voies majeures de co-stimulation nécessaire à l'activation des lymphocytes T. Cette voie est assurée par la liaison des CD80/CD86 aux récepteurs CD28 des cellules T. On observe alors une diminution de la production lymphocytaire de TNF- α , d'interféron- γ et d'IL-2.

• Anti-IL-6

Tocilizumab. — C'est un anticorps recombinant humanisé de type IgG-1 dirigé contre le récepteur à l'IL-6, inhibant ainsi l'activité pro-inflammatoire de cette cytokine.

► Sels d'or

Aucune hypothèse unique ne permet d'expliquer leur action antirhumatismale. Les sels d'or n'ont pas d'activité anti-inflammatoire. En revanche, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles semblent être les cibles essentielles.

Les propriétés phagocytaires et la production de superoxydes par les polynucléaires sont inhibées. En outre, le pouvoir phagocytaire des macrophages et l'activité proliférative de l'IL-1 sont diminués. Les sels d'or ont peu d'effets directs sur les lymphocytes.

► Dérivés sulfhydrylés ou thiolés

Ils ont en commun un groupement SH mais aussi un ou plusieurs groupements méthyl, dont la présence est indispensable à leur activité (figure 18.1). Deux produits sont essentiellement utilisés, la **D-pénicillamine** et la **tiopronine**. Outre ses propriétés de chélater les métaux lourds (Cu) et d'interagir avec la cystine pour former un complexe soluble à l'origine de son indication dans la cystinurie, la D-pénicillamine est un thiol-réducteur qui rompt les liaisons disulfures des macroglobulines et produit une dépolymérisation des facteurs rhumatoïdes IgM. Elle interfère avec la synthèse du collagène.

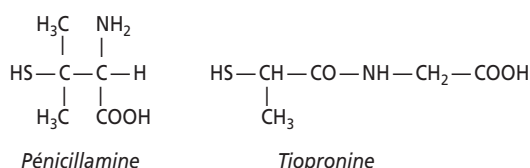


Figure 18.1. Structure chimique des principaux dérivés thiolés.

► Antimalariques de synthèse

Parmi les antimalariques de synthèse utilisés comme traitement de fond des rhumatismes inflammatoires, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, qui ont des structures et des propriétés très proches, ont été les plus étudiées. Leurs mécanismes d'action restent mal connus mais plusieurs hypothèses sont évoquées parmi lesquelles :

- l'inhibition de l'action des enzymes lysosomiales ;
- l'inhibition de la production des superoxydes par les polynucléaires et les monocytes ;
- l'action immunosuppressive avec, en particulier, la réduction de la sécrétion d'IL-1 par les macrophages.

► Sulfasalazine

La conjugaison de l'acide 5-aminosalicylique et de la sulfapyridine reliés par un pont azoïque constitue l'association d'un dérivé salicylé, agent anti-inflammatoire et d'une sulfonamide, agent anti-infectieux.

Les mécanismes d'action de la sulfasalazine ou salazosulfapyridine sont encore mal connus. Antagoniste compétitif du transport intestinal des folates, il pourrait ainsi avoir une action immunomodulatrice. Une action antioxydante a encore été évoquée, de même que l'inhibition de la synthèse des immunoglobulines par les lymphocytes.

La sulfapyridine semble être la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. Elle est aussi responsable de la majorité des effets indésirables.

Pharmacocinétique

► Immunosuppresseurs

Méthotrexate. — Aux doses utilisées en rhumatologie, comprises entre 7,5 et 25 mg par semaine, le MTX est absorbé totalement et rapidement au niveau du jéjunum proximal.

Cette absorption est ralentie par la prise alimentaire concomitante. Elle est diminuée par les antiseptiques digestifs et les folates. Le pic sérique est atteint en 1 ou 2 heures après prise orale et en 3 à 4 heures après injection IM.

La liaison aux protéines plasmatiques (albumine) est d'environ 50 %. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens déplacent le MTX de sa liaison à l'albumine sans conséquence clinique décelable.

La diffusion cellulaire permet un stockage du MTX sous forme de polyglutamate, qui est un métabolite actif. La demi-vie d'élimination du MTX est de 7 à 10 heures. L'élimination est essentiellement rénale après filtration glomérulaire et sécrétion active par le tube contourné proximal. L'élimination biliaire ne représente que 10 à 30 % de l'excrétion du MTX.

Ciclosporine. — La résorption digestive est faible, comprise entre 20 et 50 %. La concentration sanguine maximale est obtenue entre 1 et 6 heures. 90 % environ sont liés aux protéines, principalement aux lipoprotéines. La métabolisation est importante par hydroxylation (mono- ou di-) et N-déméthylation oxydante. L'élimination est principalement biliaire et 6 % de la dose sont retrouvés dans les urines (0,1 % sous forme inchangée). L'élimination est biphasique avec une demi-vie de distribution rapide (1 à 2 heures) et une demi-vie d'élimination lente (environ 20 heures). Les solutions buvables et les capsules sont bioéquivalentes. Cependant, comparativement au *Sandimmun*, la concentration sanguine maximale est supérieure (environ 60 %) après administration orale de *Néoral*.

Azathioprine. — Après administration orale, la résorption est presque totale et la concentration plasmatique maximale est atteinte en deux heures. Rapidement dégradée dans le sang en 6-mercaptopurine et en un dérivé imidazole, la demi-vie est d'environ 5 heures. L'élimination est essentiellement urinaire sous la forme d'acide thio-urique inactif.

Léflunomide. — Son absorption est de 82 et 95 %. Il subit un effet de premier passage intestinal et hépatique avec transformation en métabolite actif (A77 1726) responsable de l'activité du léflunomide.

Le pic plasmatique est estimé entre 1 et 24 heures et la demi-vie plasmatique du métabolite se situe à environ 15 jours. Une période de 2 mois est ainsi nécessaire pour atteindre l'équilibre. Une dose de charge est donc recommandée.

Le métabolite est lié à plus de 99 % à l'albumine et présente, de ce fait, un fort risque d'interactions médicamenteuses et un faible volume de distribution (11 L). La clairance totale est d'environ 31 mL/h et l'élimination se fait à parts égales entre les selles et les urines. Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie plasmatique est plus courte.

► Immunosuppresseurs spécifiques

Infliximab. — Une administration croissante de dose d'infliximab (jusqu'à 20 mg/kg) en perfusion intraveineuse entraîne une augmentation linéaire de la concentration sérique maximale et de l'aire sous la courbe. La distribution se fait essentiellement au sein du compartiment vasculaire (Vd compris entre 3 et 4 L). La demi-vie d'éli-

mination terminale moyenne est comprise entre 8 et 9,5 jours. Les voies d'élimination n'ont pas été identifiées. La clairance ou le volume de distribution ne sont pas modifiés chez les patients ayant une PR.

Étanercept. — Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 25 mg, le pic plasmatique est atteint en 48 h. La biodisponibilité absolue est de 76 %.

L'étanercept est éliminé lentement avec une demi-vie de 70 h. La clairance du médicament est réduite en cas de PR (0,066 L/h) par rapport au sujet sain (0,11 L/h). L'insuffisance rénale ou hépatique ne justifie pas de modification de la posologie. La pharmacocinétique n'est pas modifiée chez le sujet âgé. L'administration concomitante de méthotrexate ne modifie pas les concentrations plasmatiques d'étanercept.

Adalimumab. — L'absorption et la distribution, après injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, sont lentes. Le pic de concentration est atteint 5 jours environ après administration. La biodisponibilité absolue est de 64 %, la clairance est comprise entre 11 et 15 mL/heure, le Vd entre 5 et 6 L, la demi-vie terminale moyenne étant de 2 semaines environ. La concentration en adalimumab dans le liquide synovial chez des patients est comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques. Les concentrations sériques, après administration de 40 mg toutes les 2 semaines, sont de l'ordre de 5 µg/mL. Elles sont plus élevées (8-9 µg/mL) en présence de méthotrexate. Le sexe et l'âge ont peu d'effet sur la clairance.

Anakinra. — La biodisponibilité absolue, après injection de 70 mg en sous-cutané est de 95 %. Chez des patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde, les concentrations plasmatiques maximales sont observées 3 à 7 h après l'administration sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale est de 4 à 6 heures. Jusqu'à 24 semaines de traitement, aucune accumulation de l'anakinra n'est observée chez les patients.

Rituximab. — Après deux perfusions IV de 1 000 mg de Mabthera effectuées à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne est de 20,8 jours, la clairance systémique de 0,23 L/jour et le volume de distribution de 4,6 L. La variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est principalement expliquée par la surface corporelle et le sexe. Les différences pharmacocinétiques liées au sexe ne nécessitent pas l'adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, non plus pour les patients recevant plusieurs cures de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques des patients qui présentent une réponse inadéquate aux anti-TNF-α sont comparables.

► Sels d'or

Après injection IM, le pic plasmatique est atteint en 2 heures. La fixation protéique est très importante ; 95 % de l'or circulant sont fixés à l'albumine et les 5 % restants aux macroglobulines. La demi-vie d'élimination est de 5 jours, avec une élimination qui se ralentit progressivement. L'excrétion est rénale (75 %). La concentration dans le liquide synovial est égale à 50 % de la concentra-

tion plasmatique. Les sels d'or se déposent dans le derme et s'accumulent dans les articulations inflammatoires. L'or est présent dans les lysosomes des macrophages de la membrane synoviale.

Après administration orale, la résorption digestive est rapide mais incomplète (entre 15 et 30 % de la dose ingérée). Le pic sérique, atteint en 1 ou 2 heures, est beaucoup plus faible que celui observé après injection IM. La fixation à l'albumine est de 80 % et de 19 % aux immunoglobulines. La demi-vie plasmatique est comprise entre 11 et 31 jours. L'élimination est fécale à 85 %.

► Composés thiolés

La D-pénicillamine (DP) présente une biodisponibilité comprise entre 50 et 70 % lorsqu'elle est ingérée à jeun. Le pic plasmatique est alors observé 1 heure 30 à 4 heures après la prise orale. L'alimentation, les antiacides et les sels de fer diminuent son absorption digestive. Trente à 40 % de la DP sont fixés aux protéines plasmatiques. La demi-vie est comprise entre 1 à 8 heures. Presque entièrement transformée, la DP est éliminée par le rein. La tiopronine a un profil pharmacocinétique sensiblement identique.

► Antimalariques de synthèse

Ils sont rapidement absorbés. Le pic plasmatique est obtenu en 1 à 6 heures. 90 % de la dose ingérée sont absorbés pour la chloroquine, et environ 75 % pour l'hydroxychloroquine. Les repas riches en graisses et en protéines sont favorables à l'absorption. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Le volume de distribution est important avec une accumulation dans les tissus (foie, rate, rein, cœur, cerveau, etc.) et avec des concentrations élevées dans les tissus riches en mélanine (rétine, épiderme, etc.). La demi-vie d'élimination est supérieure à 40 jours. Après métabolisation, les antimalariques de synthèse sont éliminés par sécrétion tubulaire active.

► Sulfasalazine

Après administration orale, 10 à 30 % sont absorbés, le reste étant scindé par les bactéries coliques en sulfapyridine et acide 5-aminosalicylique. La sulfapyridine est presque entièrement absorbée. Elle subit plusieurs métabolisations hépatiques dont une acétylation avant d'être éliminée dans les urines. Chez les acétylateurs lents, la demi-vie du médicament est allongée. L'acide 5-aminosalicylique a surtout une action locale colique. Son absorption est de l'ordre de 25 % et son élimination se fait principalement par les fèces.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

La mise en place du traitement de fond de la PR doit être aussi précoce que possible ce qui conditionne son résultat. Cependant, il sera modulé selon le mode de présentation de la maladie et son stade évolutif.

Les résultats obtenus avec les traitements de fond s'avèrent assez souvent décevants. L'appréciation de leur effi-

capacité est difficile en raison, notamment, de la grande hétérogénéité de la maladie. Les traitements de fond n'ont qu'un effet suspensif. La maladie articulaire reprend souvent son cours évolutif dans les mois qui suivent leur interruption. En conséquence, l'arrêt d'un traitement de fond pose un problème jusqu'à présent encore non résolu. La durée du traitement est toujours très longue et variable. Actuellement, aucun critère prédictif, clinique ou biologique, ne permet de prévoir la réponse du malade au traitement et ses éventuels effets indésirables. Ces effets fréquemment redoutés sont très souvent responsables de l'interruption des traitements de fond. Le taux de maintenance thérapeutique à 5 ans constitue un bon critère d'efficacité et de tolérance. Il est de 50 % pour le MTX contre 20 % pour les autres traitements (Sany, 1995).

De surcroît, les effets des traitements de fond sur les lésions radiographiques ne sont pas encore totalement précisés. La sulfasalazine pour certains, les sels d'or et le cyclophosphamide pour d'autres, auraient un effet sur l'évolution des signes radiologiques de la PR. L'efficacité clinique du MTX dans les PR très inflammatoires, peu évoluées ou anciennes, est largement reconnue. Cependant, son effet sur la progression des lésions radiologiques est incertain. En revanche, les études réalisées sur le léflunomide ont démontré un ralentissement significatif de la progression radiologique des destructions ostéoarticulaires par rapport au groupe placebo dès le 6^e mois de traitement et après 1 an, accompagné d'une amélioration de la capacité fonctionnelle. L'efficacité clinique du léflunomide est comparable à celle de la salazopyrine et du méthotrexate, le léflunomide est aussi indiqué dans le traitement de la PR active quelles que soient la sévérité ou l'ancienneté de la maladie. Enfin, depuis l'avènement des biothérapies que constituent les immunomodulateurs spécifiques, avec les anti-TNF- α et les anti-IL-1 notamment, les stratégies thérapeutiques se sont modifiées. Cette approche immunomodulatrice a été renforcée par la possible utilisation de l'anti-lymphocyte CD20+ dans les PR sévères réfractaires aux anti-TNF- α .

L'infliximab à la dose de 3 mg/kg en association avec le MTX (7,5 mg par semaine), a fait la preuve d'une efficacité clinique spectaculaire, supérieure à celle obtenue avec le MTX seul. Cet effet est encore plus net avec des posologies de 10 mg/kg. L'efficacité s'observe sur les paramètres biologiques de l'inflammation, sur les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients, mais aussi sur l'évolution radiologique avec un arrêt presque total de la progression des destructions ostéoarticulaires à 1 an et deux ans, tandis que les indices radiologiques continuent de se dégrader avec le MTX seul. L'indication concerne alors la PR active non contrôlée par au moins un traitement de fond dont le méthotrexate.

Même si on peut s'interroger sur l'action à long terme des traitements de fond, il semble, en particulier pour les plus efficaces d'entre eux, le MTX et le léflunomide, utile de les introduire le plus tôt possible après que le diagnostic de PR ait été posé. Les critères prédictifs de la sévérité de la maladie ne sont pas encore totalement établis ; cependant la mise en route rapide d'un traitement de fond recueille un avis unanime.

Les indications thérapeutiques sont variables ; dans tous les cas, il faut associer les traitements médicamenteux antalgiques, anti-inflammatoires et de fond. Il est dans l'état actuel impossible de proposer une stratégie thérapeutique univoque, cependant les biothérapies seront introduites le plus précocement dans les formes destructrices (figure 18.2).

Polyarthrite rhumatoïde au début à type d'oligoarthrite d'intensité moyenne. — Les antimalariques de synthèse peuvent être proposés à la posologie de 2 comprimés de *Plaquenil* par jour. Il est encore possible de proposer d'emblée le sulfasalazine (*Salazopyrine*) à raison de 2 comprimés par jour pendant 10 jours, puis 4 comprimés par jour par la suite. Actuellement le léflunomide constitue une alternative intéressante, son administration est orale avec une dose de charge 100 mg/j pendant 3 jours puis une dose d'entretien de 10 à 20 mg une fois par jour.

Polyarthrite rhumatoïde à début très inflammatoire. — En cas de PR très active d'emblée, il faut envisager une corticothérapie générale par voie orale (*Cortancyl* 7,5-15 mg). Elle sera ensuite progressivement réduite lorsque le traitement de fond manifestera son efficacité. Le traitement de fond mis en place simultanément utilise alors le MTX *per os* ou par voie IM, s'il s'agit d'une forme sévère, à une posologie de 7,5 mg par semaine, également le léflunomide à la dose indiquée ci-dessus.

Polyarthrite rhumatoïde ayant échappé à l'un de ces traitements. — L'administration des biothérapies doit être envisagée, initialement les anti-TNF- α après un choix concerté avec le patient sur les modalités d'administration.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne très évoluée. — Si la maladie n'est ni cliniquement, ni biologiquement active, aucun traitement de fond ne s'impose. Le traitement repose sur les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire sur la corticothérapie à faible dose. En revanche, s'il s'agit d'une PR ancienne mais très active, un traitement par le MTX ou le léflunomide doit être envisagé.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne ayant échappé aux traitements de fond habituels (autre que le méthotrexate). — Il s'agit d'une indication pour un traitement par le méthotrexate. En cas d'échec au méthotrexate, peuvent être envisagées une association méthotrexate + infliximab ou une monothérapie par l'étanercept. Dans ce cas, l'infliximab est administré par voie intraveineuse à la posologie de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. L'étanercept est administré à la posologie de 2 · 25 mg/semaine en injection sous-cutanée.

L'utilisation de l'*Imurel* est parfois proposée à la posologie de 50 mg matin et soir. Si les résultats sont insuffisants ou en cas d'échec, l'indication de la ciclosporine (*Sandimmun*, *Néoral*) peut se discuter à une posologie inférieure à 5 mg/kg/j. L'*Endoxan per os* ou le *Chloramiphène* peuvent aussi être envisagés.

Les traitements combinés peuvent être proposés dans cette situation. Utilisés à doses moindres, deux produits en association peuvent potentialiser leurs effets thérapeutiques sans accroître les manifestations d'intolérance. Les associations les plus fréquentes sont méthotrexate

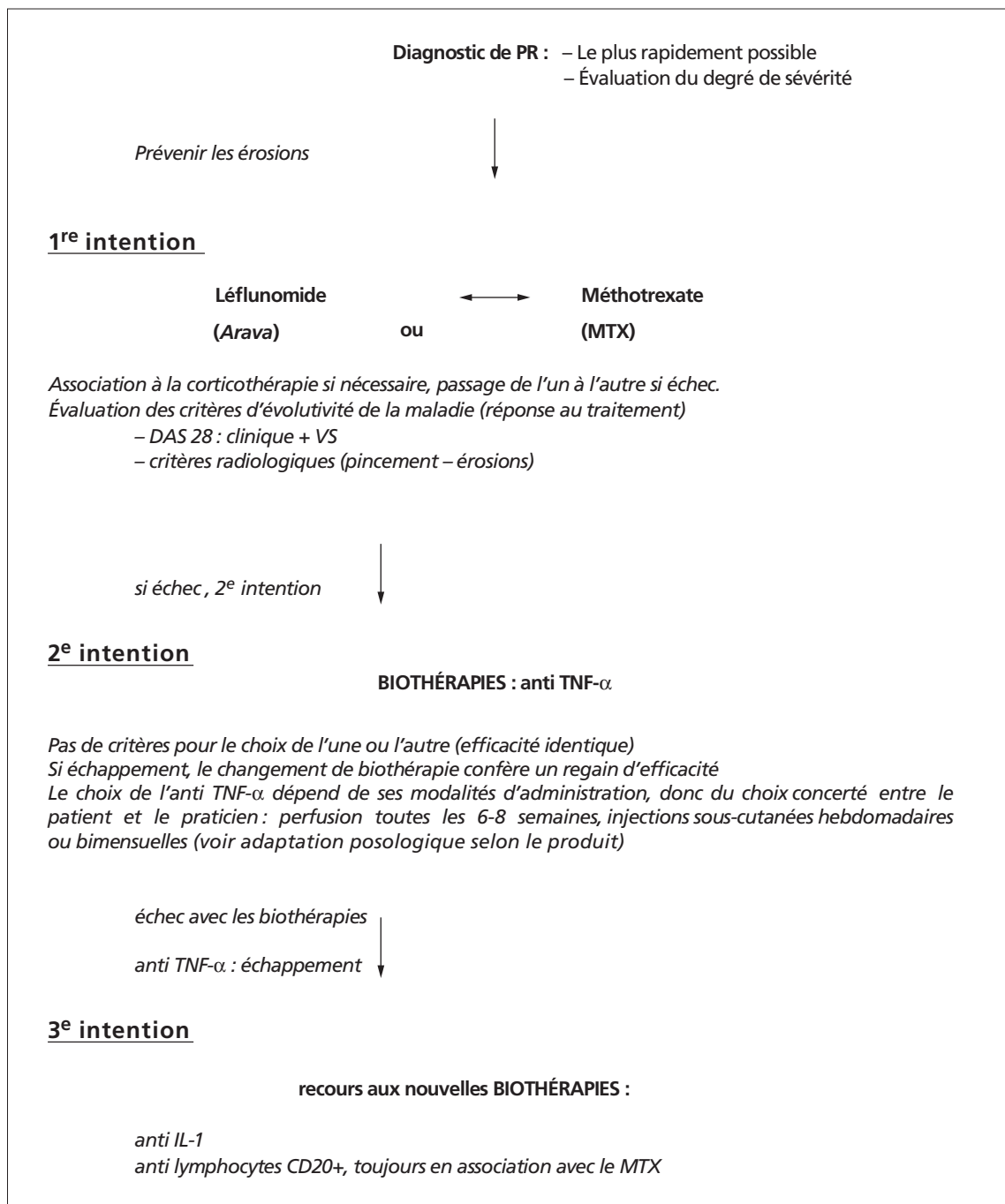


Figure 18.2. Choix décisionnel du traitement de la PR.

+ salazopyrine, méthotrexate + ciclosporine, méthotrexate + infliximab. En revanche, l'étanercept est utilisé en monothérapie.

Polyarthrite rhumatoïdale du sujet âgé. — C'est une indication de corticothérapie générale *per os* à une posolo-

gie d'attaque de 0,25 à 0,50 mg/kg/j en une prise matinale, cette dose étant réduite progressivement en fonction du résultat clinique. Les traitements de fond chez ces sujets sont difficiles à utiliser en raison des effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences graves.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE
ET OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Chrysothérapie par voie injectable. — Ce traitement n'est plus utilisé mais s'il est encore réalisé, ce sera à doses progressives avec un traitement d'attaque dont la dose cumulative totale est de 3 cg/kg. Ce traitement d'attaque est réalisé à partir d'une injection hebdomadaire de 25 mg pendant plusieurs semaines, puis d'une injection hebdomadaire de 50 à 100 mg jusqu'à la dose cumulative totale, qui est fonction de la masse corporelle et généralement d'1,2 à 1,5 g.

Le traitement d'entretien consiste en des injections mensuelles de 50 à 100 mg aussi longtemps que la tolérance ou l'efficacité le permettent.

Méthotrexate. — Il est habituellement administré par voie orale, de préférence une seule prise hebdomadaire, à raison de 7,5 à 25 mg/semaine. L'institution du traitement et ses ajustements sont effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine pendant 6 semaines.

Sulfasalazine. — Elle est utilisée dans la PR à raison de 2 g/jour, soit 4 comprimés/jour. Cette posologie est atteinte en 4 semaines par paliers hebdomadaires de 500 mg (1 comprimé).

D-pénicillamine. — Elle est introduite progressivement, 300 mg/jour le premier mois, puis 600 mg/jour le deuxième mois. Si les effets thérapeutiques se manifestent à cette dose, il n'est pas nécessaire de l'augmenter. Dans le cas contraire, on peut passer à 900 mg. Cependant, cette dose est rarement utilisée car les effets indésirables sont alors plus fréquents. Ce traitement n'entre plus dans les schémas thérapeutiques actuels.

Tiopronine. — Elle est administrée à raison d'1 g/jour en 2 ou 3 prises (4 comprimés à 250 mg/jour). La dose minimale efficace doit être recherchée, cependant la posologie peut atteindre 1,5 g/jour après 2 ou 3 mois. Ce traitement n'entre plus dans les schémas thérapeutiques actuels.

Ciclosporine. — Dans son indication rhumatologique, la dose orale initiale est de 2,5 mg/kg/jour, les 6 premières semaines, répartie en deux prises quotidiennes. Si nécessaire, cette dose est progressivement augmentée à 5 mg/kg/jour.

Le traitement d'entretien doit être adapté en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance. La solution buvable doit être diluée dans une boisson froide (lait ou jus de fruit, excepté le jus de pamplemousse).

Azathioprine. — La prise orale est recommandée au cours des repas pour éviter les manifestations gastro-intestinales. Une posologie initiale d'1 mg/kg/j est généralement suffisante dans la PR. Elle pourra être ensuite réduite, principalement lorsque l'azathioprine est associée aux corticoïdes. Elle permet dans ce dernier cas de réduire la posologie des corticoïdes et donc d'éviter les

effets indésirables avec les fortes doses. La durée du traitement est indéterminée; elle est fonction de la symptomatologie et de l'efficacité du traitement.

Léflunomide. — Administration par voie orale, en utilisant une dose de charge de 100 mg, 1 fois/jour pendant 3 jours suivie de l'administration d'une dose d'entretien de 10 à 20 mg 1 fois/jour. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Infliximab. — Administration par voie intraveineuse en perfusion de 3 mg/kg sur 2 heures suivie de deux perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Cette administration se fait en association avec le méthotrexate. En cas de réapparition des symptômes, une réadministration est possible dans les 14 semaines suivant la dernière perfusion mais pas au-delà, en raison du risque d'hypersensibilité retardée.

Étanercept. — Administration par voie sous-cutanée, à raison de 2 injections de 25 mg par semaine (ou une injection hebdomadaire de 50 mg) chez l'adulte et de 2 injections de 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) chez l'enfant de plus de 4 ans. Un intervalle de 3 à 4 jours doit être respecté entre 2 injections.

Adalimumab. — Une injection SC de 40 mg toutes les 2 semaines, l'administration de MTX doit être poursuivie pendant le traitement par *Humira*; en monothérapie, lorsqu'une diminution de la réponse est observée, certains patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg, toutes les semaines. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines. En l'absence d'études, éviter l'utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Anakinra. — La dose recommandée est de 100 mg, administrée une fois par jour en SC à la même heure (si possible). Présenté en seringue préremplie prête à l'emploi, il est recommandé d'alterner les sites d'injection. Pas d'adaptation de la posologie chez le sujet âgé. Il n'est pas recommandé l'utilisation de *Kineret* chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Rituximab. — Le traitement par *Mabthera* correspond à 2 perfusions de 1 000 mg à 2 semaines d'intervalle. Un nouveau traitement peut être nécessaire 6 à 12 mois après le traitement précédent. L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines. La vitesse de perfusion doit être progressive avec une surveillance étroite du patient. L'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée. Chez le sujet âgé, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Abatacept. — La première administration doit être sous forme de perfusion IV de 30 min, la dose dépendant du poids du patient (500 mg si < 60 kg, 750 mg si entre 60 et 100 kg, 1 g si > 100 kg). Après la première perfusion, l'abatacept doit être administré 2 et 4 semaines après, puis toutes les 4 semaines.

Tocilizumab. — La posologie recommandée est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines, mais peut être diminuée à 4 mg/kg en cas de signes de toxicité ou d'infection.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Les principales contre-indications des médicaments utilisés dans le traitement de la PR figurent dans le tableau 18.2. Les interactions médicamenteuses de type « association déconseillée » et « contre-indication » sont présentées dans le tableau 18.3.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Prévention des effets indésirables du traitement de fond

Le tableau 18.4 regroupe les effets indésirables majeurs des principaux traitements de fond de la PR, ainsi que les examens à pratiquer pour leur surveillance (Sany, 1995). Les effets indésirables sont présents avec tous les traitements de fond de la PR. Très fréquemment, ils obligent à l'arrêt du traitement (Jonolli-Serabian, 1995).

► Immunosuppresseurs

• Méthotrexate

Troubles digestifs. — Le MTX est responsable d'effets indésirables multiples dont les plus fréquents sont les troubles digestifs (20 % des cas) à type d'anorexie, de nausée, de vomissement, de diarrhée et de douleur abdominale.

QUE FAIRE ? Le fractionnement de la prise permet une meilleure tolérance.

Stomatites. — Elles sont également fréquentes (7 %) quelle que soit la voie d'administration.

QUE FAIRE ? Elles guérissent avec la diminution de la posologie ou éventuellement, la prise d'acide folique, à la même dose sans diminution de l'efficacité du MTX. Elles peuvent obliger à l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 100.

Hépatotoxicité. — L'hépatotoxicité du MTX est établie, cependant dans la PR la gravité de l'atteinte semble bien moins importante. Seule une stéatose ou une fibrose peu évolutive est retrouvée. L'élévation des transaminases est modérée.

QUE FAIRE ? En pratique, le MTX est suspendu lorsque les transaminases sont supérieures à trois fois la normale.

Tableau 18.2. Contre-indications des médicaments utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Médicaments	Contre-indications
méthotrexate	L'insuffisance rénale est une contre-indication absolue, ainsi que l'existence d'hépatopathie, alcoolisme, diabète et obésité. Les antécédents respiratoires incitent à la prudence. Les infections, les déficits immunitaires, les leucopénies et thrombopénies contre-indiquent encore le méthotrexate.
étanercept	Hypersensibilité, septicémie ou risque de septicémie, insuffisance cardiaque congestive, hémopathie maligne et infections actives ou chroniques, ainsi que grossesse et allaitement.
infliximab	Infections (tuberculose), antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab et aux protéines murines, sclérose en plaques et insuffisance cardiaque.
adalimumab	Hypersensibilité au principe actif. Tuberculose évolutive, infections sévères ou infections opportunistes, insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classés III/IV), la maladie démyélinisante impose la prudence.
anakinra	Hypersensibilité au principe actif, insuffisance rénale sévère, antécédents d'infections récurrentes, neutropénie (PNN $1,5 \times 10^9/L$).
rituximab	Hypersensibilité à la substance active, à l'un des composants ou aux protéines murines, infections sévères évolutives, insuffisance cardiaque sévère.
ciclosporine	Contre-indications majeures : insuffisance rénale et hypertension artérielle même contrôlée.
sels d'or	La chrysothérapie sera principalement contre-indiquée dans les néphropathies, les troubles hématologiques, les dermatoses évolutives et le lupus.
antimalariques de synthèse	L'effet le plus préoccupant est la rétinopathie qui semble être en relation avec la dose quotidienne plutôt qu'avec la durée du traitement ou la dose cumulée. Elle est moins fréquente depuis l'utilisation de faibles posologies.
sulfasalazine	Hypersensibilité aux sulfamides et aux salicylés et déficit en G ₆ PD.
léflunomide	Contre-indications majeures : immunodéficience grave (sida), dysfonction médullaire grave, infections graves, également insuffisance rénale modérée à sévère, ou hépatique, enfin femme enceinte ou en âge de procréer.
abatacept	Hypersensibilité au principe actif.
tocilizumab	Hypersensibilité au principe actif, insuffisance hépatique sévère, infections sévères, neutropénie, troubles du métabolisme lipidique.

Tableau 18.3. Interactions médicamenteuses des médicaments utilisés dans le traitement de la PR.

		Niveaux	Mécanismes
corticoïdes par voie générale	médicaments provoquant des torsades de pointes	AD	Astémizole, bépripil; érythromycine IV; halofantrine; pentamidine; sparfloxacine; sul-topride; terféndine; vincamine : effet hypokaliémiant des corticoïdes favorisant les torsades de pointes provoquées par les autres médicaments
méthotrexate	phénylbutazone salicylés	CI AD/CI AD	Contre-indication de la phénylbutazone, quelle que soit la dose Contre-indication des salicylés si doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine Association déconseillée des autres AINS si doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine Mécanisme : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate
	autres AINS		
	pénicillines	AD	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire
	probenécide	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire
	triméthoprime	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX par déplacement de sa fixation aux protéines plasmatiques et de sa sécrétion rénale; inhibition additive de la dihydrofolate-réductase
étanercept	sulfasalazine anakinra	AD CI	Diminution significative du nombre de globules blancs Infections graves
anakinra	étanercept	CI	Infections graves
infiximab	phénytoïne warfanine tolbutamide	AD	Médicaments métabolisés par le Cyt P450 2C9 dont l'activité est inhibée par le métabolite du léflunomide
léflunomide	colestyramine charbon activé en poudre	AD	Interruption du cycle entéro-hépatique et/ou survenue d'une dialyse gastro-intestinale Diminution rapide des concentrations plasmatiques
	phénytoïne warfanine tolbutamide	AD	Médicaments métabolisés par le Cyt P450 2C9 dont l'activité est inhibée par le métabolite du léflunomide
ciclosporine	diurétiques hyperkaliémiants	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	sels de potassium	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	érythromycine	AD	Augmentation des concentrations en ciclosporine et de la créatininémie par inhibition du métabolisme de la ciclosporine
	nifédipine	AD	Risque d'addition des effets indésirables à type de gingivopathies
	autres AINS	AD	Augmentation du risque ulcérogène sans augmentation de l'efficacité anti-inflammatoire
anti-inflammatoires non stéroïdiens	anticoagulants oraux	CI AD	Contre-indication avec les AINS pyrazolés Association déconseillée pour les autres AINS Mécanisme : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral
	héparines	AD	Augmentation du risque hémorragique
	lithium	AD	Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (réduction de l'excrétion rénale du lithium)
	méthotrexate	CI AD/CI AD	Contre-indication de la phénylbutazone, quelle que soit la dose Contre-indication des salicylés si doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine Association déconseillée des autres AINS si doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine Mécanisme : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate
indométacine	diflunisal	AD	Risque d'hémorragies digestives fatales (compétition enzymatique au niveau de la glu curoconjugaison)

Tableau 18.4. effets indésirables et surveillance des principaux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Traitements	Effets indésirables	Surveillance (fréquences)
sels d'or	Cutanés Stomatites Protéinurie + diarrhée (VO)	Albumine urinaire à la bandelette (avant chaque injection) Créatininémie Transaminases Numération formule sanguine avec plaquettes (toutes les 3 semaines)
sulfasalazine	Cutanés Digestifs Anémie	Numération formule sanguine avec plaquettes (toutes les 3 semaines) Transaminases
antimalariques	Oculaires : rétinopathie Cutanés Digestifs	Contrôle ophtalmique (3 fois/an)
dérivés thiolés	Cutanés Stomatites Protéinurie + diarrhée (VO) Troubles du goût Induction d'une maladie auto-immune	Créatininémie-transaminases Albumine urinaire (avant chaque injection) Numération formule sanguine avec plaquettes (toutes les 3 semaines)
méthotrexate	Pneumopathie avec toux-dyspnée-fièvre Toxicité médullaire Anomalies hépatiques-digestives, stomatites	Numération formule sanguine avec plaquettes (toutes les 3 semaines) Transaminases-créatininémie
léflunomide	Digestifs, cutanés (Allergie), cardiovasculaire (HTA), nerveux (paresthésie), hématologiques (leucopénie), hépatique	Enzymes hépatiques (transaminases), tension artérielle Numération formule sanguine avec plaquettes (toutes les 2 semaines pendant les six premiers mois puis toutes les dix semaines)
infiximab	Nerveux (céphalées, vertiges), cardiovasculaire, digestifs, cutanés, respiratoires (infections haute et basse, voire réactivation de tuberculose pulmonaire), auto-immunité	Enzymes hépatiques Anticorps antinucléaire
étanercept	Infections graves – tuberculose Réactions allergiques graves – réactions au site d'injection, fièvre Réactions hématologiques (pancytopénie, aplasie médullaire) Démýélinisation du SNC, ou localisée Lupus érythémateux cutané, syndrome lupique	Avant le traitement, dépistage tuberculose Numération formule sanguine
adalimumab	Infections graves, tuberculose Maladie démýélinisante Formation d'anticorps auto-immuns, réactions hématologiques Hyperlipidémie, céphalées, vertiges, troubles digestifs (nausées-diarrhées)	Dépistage tuberculose avant le traitement (IDR, radiographie pulmonaire) Bilan lipidique
anakinra	Réactions allergiques – infections graves Réactions au site d'injection (érythème, ecchymoses, inflammation, douleur) Céphalées, neutropénie	Numération des polynucléaires neutrophiles avant le traitement ($PNN > 1,5 \times 10^9/L$). Surveillance pendant le traitement 1 fois par mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois. Interrompre le traitement si inférieur à $15 \times 10^9/L$
rituximab	Réactions au cours de la perfusion (relargage de cytokines) Hypotension artérielle Infections graves; réactivation de tuberculose Hépatite B Tumeurs malignes	Dépistage sérologique (tuberculose – hépatite)
abatacept	Hypersensibilité Risques d'infections	Surveillance clinique
tocilizumab	Hypersensibilité Risque d'infections sévères Hyperlipidémie Troubles hématologique et hépatologique	Numération formule sanguine avec plaquettes Transaminases, bilan lipidique
ciclosporine	Toxicités rénale et hépatique-digestive Gingivite-hypertension artérielle	Numération formule sanguine avec plaquettes transaminases-créatininémie
Remarque :	À chaque instauration d'un nouveau traitement de fond, il est nécessaire de réaliser le contrôle biologique tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les mois, voire plus espacé à distance de l'introduction du traitement	

D'autres effets indésirables, beaucoup plus rares, sont observés : des pneumopathies parfois aiguës, une toxicité médullaire, des effets cutanés, une néphrotoxicité.

La surveillance doit être clinique et biologique : NFS, plaquettes, créatininémie, bilan hépatique sont réalisés tous les 15 jours au début, puis tous les mois.

• **Léflunomide**

Élévation des enzymes hépatiques. — Limite fixée à 2 à 3 fois la valeur supérieure de la normale.

QUE FAIRE ? Lorsque la limite est atteinte, le léflunomide doit être arrêté. Une procédure d'élimination rapide du métabolite principal avec l'administration de colestyramine peut être envisagée.

Réaction hématologique sévère. — Également pancytopenie.

QUE FAIRE ? Arrêt du léflunomide – procédure d'élimination avec la colestyramine.

Stomatite ulcéreuse, réactions cutanées. — Rares cas rapportés de syndrome de Stevens-Johnson ou de Leyll.

QUE FAIRE ? Arrêt du léflunomide – procédure d'élimination avec la colestyramine.

Survenue d'une infection.

QUE FAIRE ? Toute infection nécessite un traitement précoce et énergique. Éventuellement arrêt du léflunomide et procédure d'élimination.

Réaction positive à la tuberculine. — Risque de réactivation de la tuberculose.

QUE FAIRE ? Surveillance étroite du patient.

REMARQUE : La procédure d'élimination rapide (ou *Wash out*) est obtenue par l'administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour pendant une durée de 11 jours. Elle peut être encore obtenue par l'administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour pendant la même durée.

• **Infliximab**

Réactions aiguës au décours de la perfusion. — Elles peuvent se développer aux cours ou dans les 2 heures qui suivent la perfusion en particulier au début du traitement. Parfois liées à la vitesse de perfusion, elles se caractérisent par de la fièvre, des céphalées, des frissons, parfois une éruption cutanée.

QUE FAIRE ? Si elles surviennent en cours de perfusions, ralentir la vitesse de perfusion, voire interrompre la perfusion et la reprendre à vitesse plus faible après disparition des symptômes. Parfois les effets peuvent être sévères, prévoir un équipement et des médicaments d'urgence pour le traitement de ces effets (paracétamol, antihistaminiques, corticoïdes et/ou adrénaline). Éventuellement prévoir la prémédication des patients par un antihistaminique et/ou du paracétamol pour prévenir les effets faibles et transitoires.

Réaction grave allergique. — À la suite de la production d'anticorps dirigés contre l'infliximab, avec un risque plus élevé chez les patients traités par les autres immunosuppresseurs (MTX, azathioprine, 6-mercaptopurine).

QUE FAIRE ? La survenue de réactions graves impose un traitement symptomatique et l'arrêt de l'infliximab.

Réaction d'hypersensibilité retardée. — Observée chez certains patients (25 %) retraités après une période de 2 à 4 ans sans traitement par l'infliximab.

QUE FAIRE ? La survenue de symptômes comprenant myalgie et/ou arthralgie avec fièvre et/ou rash accompagné éventuellement d'un prurit, un œdème de la face, dysphagie, urticaire, céphalée, gorge douloureuse nécessite un traitement symptomatique et l'arrêt de l'infliximab. Prévenir les patients de demander un avis médical en cas de survenue d'effets indésirables retardés.

Survenue d'une infection

QUE FAIRE ? Arrêt du traitement si infection grave compte tenu de l'élimination lente du produit, une surveillance des patients pendant cette période est indispensable.

Survenue de symptômes évocateurs d'une maladie auto-immune. — En particulier apparition d'anticorps antinucléaires et anti-ADN double brin.

QUE FAIRE ? Arrêt du traitement.

• **Infliximab**

• **Étanercept**

Réactions au site d'injection. — Elles sont bénignes (érythème, démangeaisons, douleur, œdème) et surviennent au cours du premier mois de traitement.

QUE FAIRE ? Elles sont transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Infections. — Des infections graves, parfois mortelles, ont été décrites sous étanercept.

QUE FAIRE ? La prescription d'étanercept n'est pas recommandée chez les patients présentant des pathologies prédisposant aux infections (diabète non équilibré, insuffisance cardiaque, antécédent d'infection active ou chronique, etc.).

Auto-anticorps. — Dans les différentes études comparatives menées, le groupe de patients traités par étanercept a présenté des taux d'anticorps antinucléaires et anti-ADN plus élevés.

QUE FAIRE ? L'impact d'un traitement par étanercept à long terme sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu. Aucun patient n'a présenté de signe clinique suggérant un syndrome de type lupus ou une quelconque nouvelle maladie auto-immune.

• **Adalimumab**

Réactions au site d'injection. — Elles sont à type d'érythème ou de prurit, saignement, douleur ou tuméfaction.

QUE FAIRE ? Elles ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Infections. — Parfois graves en particulier des voies respiratoires supérieures, de bronchites et d'infections urinaires.

QUE FAIRE ? Arrêt du traitement.

Auto-anticorps. — Dans le groupe traité par adalunumab des taux d'anticorps antinucléaires plus élevés ont été observés. Un syndrome lupique a été rapporté, régressant après l'arrêt du traitement.

• Anakinra

Réactions au point d'injection. — Elles sont majoritairement d'intensité légère à modérée, à type d'érythème, d'ecchymoses, inflammation et douleur.

QUE FAIRE ? Principalement au cours du premier mois. Varier les sites d'injection.

Infections graves. — Principalement bactériennes, telles que cellulites, pneumonies, infections ostéo-articulaires. L'association avec l'éta nercept augmente le taux des infections graves.

Neutropénie. — Le traitement entraîne une faible diminution des valeurs moyennes pour la NFS et pour le nombre de polynucléaires neutrophiles. Une neutropénie est observée chez 2,4 % des patients.

QUE FAIRE ? Surveillance de la NFS.

• Rituximab

Réactions aiguës liées à la perfusion. — Chez 15 % des patients à la première perfusion. Une légère diminution est observée lors de 2^e perfusion. Les réactions peuvent être généralisées, à type d'œdème, de troubles respiratoires, œdème de Quincke, réactions anaphylactoïdes. Des symptômes révélateurs ont été identifiés : prurit, fièvre, urticaire/rash, frissons, pyrexie, tremblements, étourdissements, irritation laryngée avec ou sans hypo- ou hypertension.

QUE FAIRE ? Une prémédication par glucocorticoïdes IV permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

Infections. — Principalement des infections respiratoires hautes et des infections urinaires

Événements cardiovasculaires. — Chez 11 % des patients parfois des événements cardiaques graves.

Autres événements graves :

- neuropathie crânienne ;
- neutropénie ;
- réactivation d'hépatite B.

• Ciclosporine

Elle est également responsable d'effets indésirables qui conduisent à l'arrêt du traitement dans près de 40 % des cas.

Insuffisance rénale. — Une élévation dose dépendante de la créatinine et de l'urée sanguine est fréquemment observée lors d'un traitement par la ciclosporine.

QUE FAIRE ? Le contrôle de la fonction rénale est impératif pendant le traitement, et les posologies doivent être réduites de 25 à 50 % lorsque la créatininémie dépasse de 30 % la valeur de base du patient. Chez l'insuffisant rénal, il est recommandé de débiter le traitement par une dose plus faible. En cas de traitement se prolongeant au-delà d'un an, une biopsie rénale est recommandée. En cas d'altération de la fonction rénale malgré une réduction des posologies, le traitement doit être interrompu.

Hypertension artérielle. — Une hypertension non dose-dépendante est parfois observée.

QUE FAIRE ? Cette hypertension nécessite la prescription d'un antihypertenseur dont le choix doit éviter les interactions médicamenteuses. En cas d'hypertension résistante aux anti-hypertenseurs, le traitement par la ciclosporine doit être arrêté.

Hypertrichose. — Cet effet est très fréquent.

QUE FAIRE ? Le patient doit en être prévenu. Bien que cet effet soit souvent mal vécu par ce dernier, il ne nécessite pas à lui seul l'interruption du traitement. Il est réversible à l'arrêt du traitement.

Hyperplasie gingivale. — Cet effet est fréquent lors d'un traitement par la ciclosporine. Il est parfois douloureux et peut gêner l'alimentation du patient. Cette hypertrophie peut être favorisée par une mauvaise hygiène buccale et par la prise concomitante de dihydropyridines (nifédipine).

QUE FAIRE ? Le patient doit en être prévenu et une bonne hygiène buccale doit être recommandée. Bien que cet effet soit souvent mal vécu par le patient, il ne nécessite pas à lui seul l'interruption du traitement. Il est réversible à l'arrêt du traitement.

Troubles ioniques. — Ils peuvent se traduire par une hyperkaliémie, une hyperuricémie et une hypomagnésémie.

QUE FAIRE ? Les troubles ioniques n'ont en général pas de retentissement clinique et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Paresthésies. — Elles surviennent au début du traitement par voie orale et se traduisent par une sensation de brûlures aux mains et aux pieds.

QUE FAIRE ? Cette sensation de brûlure n'est que subjective et disparaît sans nécessiter d'arrêt de traitement.

Tremblements des extrémités

QUE FAIRE ? Cet effet indésirable ne justifie pas l'arrêt du traitement.

La surveillance biologique inclut des bilans rénaux, hématologiques et hépatiques rapprochés. L'augmentation de la créatininémie impose de diminuer les doses. L'ajustement posologique est fonction de l'efficacité et surtout de la tolérance rénale. La concentration minimale, 12 heures après la prise, doit se situer entre 50 et 150 µg/mL de sang total.

• **Azathioprine**

Troubles hématologiques. — Elle est susceptible d'entraîner une leucopénie, une thrombopénie, une macrocytose, une mégalo-blastose et une aplasie médullaire. Ces troubles sont dose-dépendants et le risque de survenue est accru chez l'insuffisant rénal.

QUE FAIRE ? Une surveillance hebdomadaire de l'hémo-gramme doit être pratiquée dans les 8 premières semaines de traitement, puis tous les 3 mois si le traitement se prolonge. Les blancs doivent être maintenus vers $2,5 \times 10^9$. En cas d'anomalies de l'hémo-gramme, le traitement doit être suspendu. Ces troubles sont alors réversibles à l'arrêt du traitement. L'incidence plus élevée des lymphomes chez les patients recevant une immunosuppression au long cours ayant été clairement établie, ce fait doit être pris en compte dans l'instauration de ce type de traitement. Cette augmentation de fréquence est plus nette avec l'azathioprine comparée à la 6-mercaptopurine, ce qui fait souvent préférer cette dernière malgré des effets indésirables plus importants.

Hypersensibilité. — Ces manifestations sont rares et se traduisent par de la fièvre associée à des vertiges, des arthralgies, des frissons, des vomissements, etc.

QUE FAIRE ? En cas de manifestations d'hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement arrêté et de façon définitive.

Troubles digestifs. — Ils sont de type nausées et vomissements.

QUE FAIRE ? Les effets digestifs seront évités par la prise pendant le repas.

Aux doses utilisées dans la PR, il n'a pas été montré un risque plus élevé d'apparition de tumeurs, en particulier de la peau. Une surveillance hépatique et pancréatique est préconisée.

► **Sels d'or**

Les effets indésirables sont nombreux et fréquents.

Troubles cutanés. — Les effets cutanés concernent un patient sur deux. Il s'agit de rashes non spécifiques, parfois fébriles : prurits, éruptions maculeuses ou papuleuses situés au niveau des mains, avant-bras, jambes et tronc. Le plus souvent bénins, ils peuvent parfois constituer des toxidermies graves ou un syndrome de Lyell. Des glossites, chéilites et stomatites sont encore décrites dans 20 % des cas. Ces ulcérations buccales peuvent annoncer une éruption cutanée.

QUE FAIRE ? Les troubles cutanés représentent souvent les premiers signes de la toxicité. Leur apparition doit inciter à la plus grande prudence. Le traitement doit être suspendu et éventuellement réintroduit avec prudence.

Troubles rénaux. — Les effets rénaux se traduisent par une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures dans 10 % des cas. Il s'agit le plus souvent de glomérulonéphrites extramembraneuses ou de lésions tubulaires isolées.

QUE FAIRE ? La recherche d'une protéinurie doit être systématique avant chaque injection. Le traitement devrait pou-

voir être maintenu tant que la protéinurie ne dépasse pas 2 à 3 g/24 heures. Cependant, il semble prudent d'arrêter la chrysothérapie lorsque la protéinurie dépasse 1 g/24 heures.

Dépôts cornéens. — Des dépôts auriques dans la cornée et le cristallin sont observés chez les patients qui ont reçu plus d'1,5 g de sels d'or.

QUE FAIRE ? Ces dépôts ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

D'autres effets plus rares sont observés, hyperéosinophilie, thrombopénie, neutropénie, aplasie médullaire, pneumopathies. La chrysothérapie orale est responsable en outre d'une toxicité digestive : diarrhée chez 30 à 40 % des patients et anorexie, douleurs abdominales chez 25 % des sujets.

Surveillance : il est important de vérifier l'absence d'albuminurie (bandelettes) avant chaque injection. La NFS avec plaquettes, la créatininémie et la protéinurie sont contrôlées tous les 15 jours pendant le premier trimestre, puis tous les mois ou tous les deux mois.

► **Composés thiolés**

Ils présentent également des effets indésirables graves qui leur sont communs et proches de ceux constatés avec les sels d'or. Ces effets sont dépendants de la dose et constituent l'obstacle principal à l'utilisation de ces médicaments.

Troubles cutanés. — Les effets cutanéomuqueux (5 à 10 % des cas) sous la forme de rashes cutanés (de type urticarien précoce), de stomatites ou d'érosions des muqueuses buccales et gingivales surviennent après le 6^e mois. Au cours du deuxième semestre de traitement apparaissent les maladies auto-immunes induites (pemphigus, dermatomyosites).

QUE FAIRE ? Les effets cutanéomuqueux nécessitent l'arrêt du traitement car ils peuvent rapidement évoluer vers des troubles graves.

Néphrotoxicité. — Les accidents rénaux peuvent survenir à tout moment du traitement avec une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures dans 10 à 15 % des cas.

QUE FAIRE ? Le traitement peut être maintenu tant que la protéinurie ne dépasse pas 1 g/24 h. La D-pénicillamine peut être réintroduite avec succès après normalisation de la fonction rénale.

Hématotoxicité. — Les manifestations hématologiques sont graves avec une hyperéosinophilie précoce, une thrombopénie, une leucopénie, voire une aplasie médullaire qui peut survenir à tout moment du traitement mais surtout au cours du premier semestre.

QUE FAIRE ? L'apparition de manifestations hématologiques impose l'arrêt du traitement.

Troubles respiratoires. — Les complications respiratoires sont en général rares et tardives, sous forme de pneumopathie interstitielle ou bronchiolite oblitérante. Elles sont difficilement diagnostiquées car proches des manifestations pulmonaires des complications de la PR.

QUE FAIRE ? La survenue d'une dyspnée inexpliquée impose l'arrêt du traitement et nécessite un bilan radiographique et une exploration de la fonction respiratoire.

Troubles digestifs

QUE FAIRE ? Ils peuvent être évités ou réduits en débutant le traitement à doses faibles.

Les complications hépatiques sont rares, il s'agit d'hépatites cholestatiques probablement immuno-allergiques d'évolution souvent bénigne.

Surveillance : elle repose sur la NFS avec plaquettes, le dosage de la créatininémie et la recherche de protéinurie pratiquée avant le traitement, puis tous les 15 jours le premier semestre. Cette recherche est espacée ensuite tous les mois, puis tous les deux mois, associée à une surveillance clinique rigoureuse.

► Antimalariques de synthèse (AMS)

Ils provoquent des effets indésirables rares (10 à 20 % des sujets), souvent spontanément régressifs. L'hydroxychloroquine semble mieux tolérée que la chloroquine.

Rétinopathie. — L'effet le plus préoccupant est la rétinopathie qui semble être en relation avec la dose quotidienne plutôt qu'avec la durée du traitement ou la dose cumulée. Elle est moins fréquente depuis l'utilisation de faibles posologies. Le risque de rétinopathie augmente davantage :

- si la dose est importante (supérieure à 6,5 mg/kg de poids idéal pour l'hydroxychloroquine) ;
- si la durée de traitement est supérieure à 10 ans ;
- si le patient souffre d'une insuffisance rénale ;
- si l'âge du patient est supérieur à 65 ans ;
- si son acuité visuelle est initialement diminuée.

QUE FAIRE ? Un bilan ophtalmique devra être réalisé avant la mise sous traitement. Il doit comprendre une acuité visuelle, un électrorétinogramme, un champ visuel central, un fond d'œil dilaté, une étude de la vision des couleurs et une grille d'Amsler. Ce bilan doit être répété tous les 6 mois à 1 an à l'exception de l'électrorétinogramme, examen invasif qui n'est réalisé qu'en fonction de l'évolution.

Troubles dermatologiques. — Les effets dermatologiques sont dominés par les colorations cutanées, coloration bleu-noire des faces d'extension des bras et des jambes, du cou, du visage, etc. Les rashes allergiques sont rares, une alopecie modérée peut être retrouvée.

QUE FAIRE ? L'arrêt du traitement permet, en général, la régression de ces troubles cutanéomuqueux.

Troubles hématologiques — Ils sont rares et de type : leucopénie, agranulocytose et aplasie médullaire.

QUE FAIRE ? Bien que rarement rencontrés, il est recommandé de réaliser un contrôle régulier de l'hémogramme et d'arrêter le traitement en cas de toxicité hématologique.

Troubles digestifs. — Ils sont de type nausées, vomissements, diarrhées, anorexie.

QUE FAIRE ? Une réduction des doses les fait régresser. Dans le cas contraire, un arrêt du traitement peut être nécessaire.

► Sulfasalazine

Elle est responsable de nombreux effets indésirables, mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Ils surviennent surtout au cours des 3 premiers mois.

Effets digestifs et centraux. — Ce sont les plus fréquents (nausées, vomissements, vertiges, irritabilité, céphalées).

QUE FAIRE ? Ils nécessitent fréquemment une réduction de la posologie qui permet, le plus souvent, leur régression.

Hypersensibilité. — Les réactions d'hypersensibilité sont à type d'éruptions cutanées (rashes cutanés, urticaire), voire syndrome de Lyell et de type : fièvre, anaphylaxie, éosinophilie.

QUE FAIRE ? Ces effets imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Coloration des urines en brun. — Cette coloration est possible pendant le traitement mais elle n'est pas systématique.

QUE FAIRE ? Le patient devra être prévenu du caractère bénin de cette coloration.

CONSEILS AU PATIENT

La PR est une maladie chronique responsable d'un handicap progressif, souvent important, par déformation des articulations. Cette pathologie impose une prise en charge pluridisciplinaire. L'utilité du traitement médicamenteux est reconnue. Cependant, il est dans la majorité des cas très contraignant et s'avère surtout à l'origine d'effets indésirables graves. L'information des patients sur ces risques doit être totale, ce qui devrait permettre une meilleure prévention des iatropathologies. La nécessité d'insister sur une surveillance étroite au cours du traitement participe également à cette prévention. En association avec le traitement de fond, la corticothérapie est très fréquente, elle nécessite une surveillance du patient par la recherche de protéines dans les urines, un régime sans sel, la recherche d'une fragilisation osseuse par ostéodensitométrie pouvant être obtenue par une supplémentation en vitamine D et calcium ou traitée par l'administration de bisphosphonate.

PERSPECTIVES

Le traitement de la PR s'est enrichi récemment par l'apport d'un nouveau traitement de fond (le léflunomide) et des thérapeutiques anti-TNF pour les PR actives et résistantes aux autres traitements. Cependant de nouvelles options thérapeutiques apparaissent et complètent les traitements actuels, c'est ainsi le cas de l'anti-IL-1 et de l'antilymphocyte CD20+. De nouveaux agents biologiques ciblés contre d'autres acteurs de la physiopathologie de la PR, par exemple l'interleukine 6 (IL-6) et les agents activateurs de la prolifération lymphocytaire ou l'interleukine 10 (IL-10), cytokine anti-inflammatoire, sont en cours d'évaluation et de développement.

CE QU'IL FAUT RETENIR

La **polyarthrite rhumatoïde (PR)** est une maladie articulaire inflammatoire, douloureuse et déformante à l'origine d'une destruction du cartilage et du tissu osseux voisin. Son **diagnostic** repose sur des critères multiples : clinique, biologique et radiographique. Le **traitement médicamenteux** associe des thérapeutiques à visée symptomatique (glucocorticoïdes fréquemment) et des traitements dits de fond, qui réalisent une immunomodulation non spécifique. Parmi ces derniers le méthotrexate (MTX) et plus récemment le léflunomide prennent une place importante, etc. Plus récemment, les stratégies thérapeutiques fondées sur l'utilisation des anti-TNF- α se sont précisées grâce à l'apparition de l'éta-nercept et surtout de l'infliximab.

Cependant, le MTX et maintenant le léflunomide sont souvent les traitements de choix. Dans les formes actives et résistantes

aux différents traitements, le recours aux anti-TNF est envisagé.

Les **critères de choix** varient avec la sévérité de la maladie et de son mode de présentation. Cependant, le MTX est souvent le traitement de choix.

L'**optimisation posologique** est influencée par l'efficacité du traitement, tant sur un plan clinique (mobilité, douleur) que biologique (VS, facteur rhumatoïde), et par la toxicité, en particulier biologique (NFS, plaquettes ou encore créatininémie pour la fonction rénale et transaminases pour la fonction hépatique). La posologie optimale doit être recherchée avec une efficacité maximale et une moindre toxicité.

L'**optimisation de l'administration** se traduit par des modifications progressives des posologies, afin d'évaluer la tolérance et atteindre la posologie optimale.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Une femme de 32 ans consulte un rhumatologue pour des douleurs articulaires. Ces douleurs évoluent depuis 3 mois. Elles s'accompagnent d'un gonflement visible et palpable des articulations douloureuses : métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales des deux mains. Les genoux également douloureux sont le siège d'épanchements de faible abondance. Les articulations douloureuses sont enraidies toute la matinée. Les arthrites sont calmées très incomplètement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le bilan biologique montre une vitesse de sédimentation à 80 mm à la première heure, l'absence de facteurs rhumatoïdes ou anti-nucléaires et d'anticorps anti-ADN. Les fonctions rénales et hépatiques sont normales. Les radiographies objectivent une déminéralisation en bande des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales. Le diagnostic de PR a été porté.

QUESTIONS

1. Parmi les traitements suivants, lesquels peut-on proposer à ce stade de la maladie ?

- a) Une corticothérapie à 10 mg/j d'équivalent prednisone.
- b) Le *Novatrex* (méthotrexate) à 50 mg/semaine.
- c) Une infiltration du genou le plus douloureux avec un corticoïde injectable.
- d) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- e) Le léflunomide à raison de 100 mg par jour.

Le premier traitement, associant anti-inflammatoire non stéroïdien et *Novatrex* aux doses maximales habituellement prescrites dans la PR, est un échec.

2. Quels autres traitements peut-on proposer ?

- a) Un traitement par *Imurel*.
- b) Un traitement par *Plaquenil*.
- c) Un traitement par *Endoxan*.
- d) Un traitement par *Néoral*.
- e) Un traitement par biothérapie.

RÉPONSES

1. a), c), d)

Chez cette patiente, le diagnostic de PR est posé en raison de la présence de nombreux critères.

- a) Son début très inflammatoire justifie l'instauration précoce d'un traitement de fond, voire d'une corticothérapie associée.
- b) Actuellement, le traitement de fond de première intention est fréquemment le méthotrexate. Cependant, ce dernier doit être débuté à une dose de 7,5 mg/semaine et en aucun cas à une dose supérieure à 25 mg/semaine qui doit être atteinte par paliers.
- c) Les infiltrations de corticoïdes sont très efficaces pour soulager les articulations douloureuses. Cependant, elles sont plus volontiers utilisées en cas d'inflammation articulaire résiduelle après un délai d'observation du traitement de fond.

- d) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être associés à tous les autres traitements y compris la corticothérapie.
- e) Le léflunomide est un traitement de première intention, il est utilisé à la posologie de 10 à 20 mg/jour, après une dose de charge de 100 mg/jour pendant 3 jours.
- 2.d), e)
- d), e) Le traitement de première intention de la PR chez cette patiente est un échec. La stratégie impose une modification du traitement de fond. Le traitement anti-inflammatoire par les AINS est inchangé et s'il s'avère

insuffisant, il sera éventuellement renforcé par la corticothérapie. Le traitement de fond de deuxième intention devrait faire appel soit à une biothérapie, soit plus rarement à la ciclosporine. L'association de l'infliximab au méthotrexate, la monothérapie par l'étanercept sont de plus en plus utilisées en 2^e intention.

- a), c) *Imurel* et *Endoxan* sont réservés aux formes graves, résistantes à tous les autres traitements de fond.
- b) Le *Plaquenil* est proscrit dans cette situation car son effet sera probablement insuffisant. Il est habituellement réservé aux formes peu actives débutantes de la PR.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ATHANASON N.A. — Synovial macrophages. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 392-394.
- BARDIN T., KAHN M.F. — Les médicaments de la polyarthrite rhumatoïde à action retardée freinent-ils les lésions ostéoarticulaires de la polyarthrite rhumatoïde? In: Sèze S. de, Ryckewaert A., Kahn M. F., Kuntz D., Dryll A., Guérin C., *L'actualité rhumatologique 1992 présentée au praticien*. Expansion Scientifique Française, Paris, 1992, 18-27.
- BOMBARDIER C., LAINE R., REICIN A. *et al.* — Comparison of upper gastro-intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1520-1528.
- FUJIKAWA Y., SABOKBAR A., NEALE S., ATHANASON N.A. — Human osteoclast formation and bone resorption by monocytes and synovial macrophages in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 816-822.
- JONOLLI-SERABIAN I., POEJ J.-L., ROUX H. — Médicaments à action anti-inflammatoire lente. In: Bardin T., Kuntz D., *Thérapeutique rhumatologique*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1995, 4, 35-56.
- KINGSLEY G., PANAYI G.S. — Joint destruction in rheumatoid arthritis : biological bases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1997, 15 (suppl 17), S3-S14.
- LIPSKY P.E., VAN DE HEIJE D., ST CLAIR W. *et al.* — Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1594-1602.
- SANY J. — Immunomodulation thérapeutique. In: Sany J., Clot J., *Immunorhumatologie*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1989, 291-323.
- SANY J. — Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. In: Bardin T., Kuntz D., *Thérapeutique rhumatologique*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1995, 35, 395-408.
- SHARP J.T., STRAND V., LEUNG H. *et al.* — Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2000, 3, 495-505.
- SMOLEN J.S., BREEDVELD F.C., BURMESTER G.R. *et al.* — Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 504-505.
- WENDLING D. — Stratégies thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Thérapeutiques*, 1998, 28, 17-22.
- WENDLING D., TOUSSIROT E. — TNF a targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Rev. Rhum.*, 1999, 66, 187-91.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	388
<i>Physiopathologie</i>	388
<i>Médicaments utilisables</i>	389
Classification des médicaments	389
Mécanisme d'action, relation structure-activité	389
Pharmacocinétique	390
Critères de choix thérapeutique	390
<i>Traitement de la crise aiguë (accès goutteux)</i> ..	391
<i>Traitement de fond hypo-uricémiant</i>	391
Optimisation thérapeutique	391
<i>Optimisation posologique</i>	391
<i>Optimisation de l'administration</i>	391
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	392
Prévention des risques majeurs	392
Prévention des effets indésirables	392
<i>Conseils au patient</i>	394
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	395
Références bibliographiques	395

19

Traitement de la goutte

Michel Brazier

*Pharmacien, médecin,
professeur de pharmacie clinique,
doyen de la faculté de pharmacie d'Amiens,
attaché-consultant au laboratoire
de biologie endocrinienne et osseuse
du Groupe hospitalier Amiens-Sud,
Amiens, France*

Patrice Fardellone

*Professeur de rhumatologie,
service de rhumatologie, CHU Amiens, France*

N.B. Il n'y a pas d'évolution notable dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La goutte est une conséquence de l'hyperuricémie. Elle se traduit par des accès articulaires douloureux et des lithiases urinaires.

► Étiologie

L'hyperuricémie peut être consécutive à un excès de production d'acide urique ou à un défaut d'élimination. Les entrées d'acide urique sont représentées par le catabolisme des purines synthétisées *de novo*, des nucléoprotéines cellulaires ou alimentaires. En revanche, les sorties sont la conséquence de l'élimination urinaire et de l'uricolyse intestinale (figure 19.1).

L'hyperuricémie primitive responsable de la goutte idiopathique est liée à un excès de la purinosynthèse, en raison probablement d'un trouble enzymatique.

L'hyperuricémie secondaire, à l'origine de la goutte secondaire, peut être liée à un excès de catabolisme des nucléoprotéines endogènes (hémopathies) ou à un défaut d'élimination rénale de l'acide urique (insuffisance rénale). Dans le premier cas, au cours des leucémies, l'acide urique issu du catabolisme des purines voit son excrétion augmentée de deux à trois fois par rapport à la normale, l'uraturie est encore plus élevée avec risque de précipitation d'urate dans les tubules rénaux. La lyse cellulaire massive par le traitement antitumoral, la déshydratation, le pH urinaire acide sont responsables du degré de l'hyperuricémie. Un traitement préventif de l'hyperuricémie avant le traitement antitumoral doit être envisagé.

Les excès alimentaires ont été mis en cause, en particulier des aliments très riches en purines.

► Clinique

L'accès goutteux réalise une arthrite aiguë consécutive à la précipitation de microcristaux d'acide urique dans la cavité articulaire. Les causes de la précipitation ne sont pas encore précisées.

Cependant deux facteurs semblent intervenir :

- les variations brutales de l'uricémie, soit en plus au cours des excès alimentaires, soit en moins au cours du traitement hypo-uricémiant, par exemple ;
- les facteurs locaux sous la forme de microtraumatismes.

Les microcristaux entraînent une réaction inflammatoire aiguë non spécifique avec phagocytose des cristaux par les polynucléaires et libération d'enzymes lysosomiales. L'articulation la plus fréquemment concernée est le métatarse phalangien du gros orteil. Le début de la crise est brutal, nocturne. Les signes inflammatoires sont intenses avec gonflement, rougeur des téguments, élévation de la température cutanée et douleurs vives à l'origine d'une impotence fonctionnelle.

La température peut atteindre 39 °C. Une hyperleucocytose est constante. Le liquide articulaire, lorsqu'il peut être prélevé, montre de nombreuses cellules constituées en majorité de polynucléaires et la présence de cristaux d'acide urique.

L'accès régresse en quelques jours avec desquamation cutanée. La guérison se fait sans séquelle, la radiographie étant normale. Au cours de l'évolution de la maladie, les accès ont tendance à être moins aigus mais plus prolongés. De surcroît, d'autres articulations peuvent être touchées. Entre les crises, les articulations restent déformées et douloureuses ; c'est le stade des arthropathies chroniques. Des dépôts sous-cutanés d'acide urique ou « tophus » sont retrouvés au voisinage des articulations, au niveau du pavillon de l'oreille ou du tendon d'Achille.

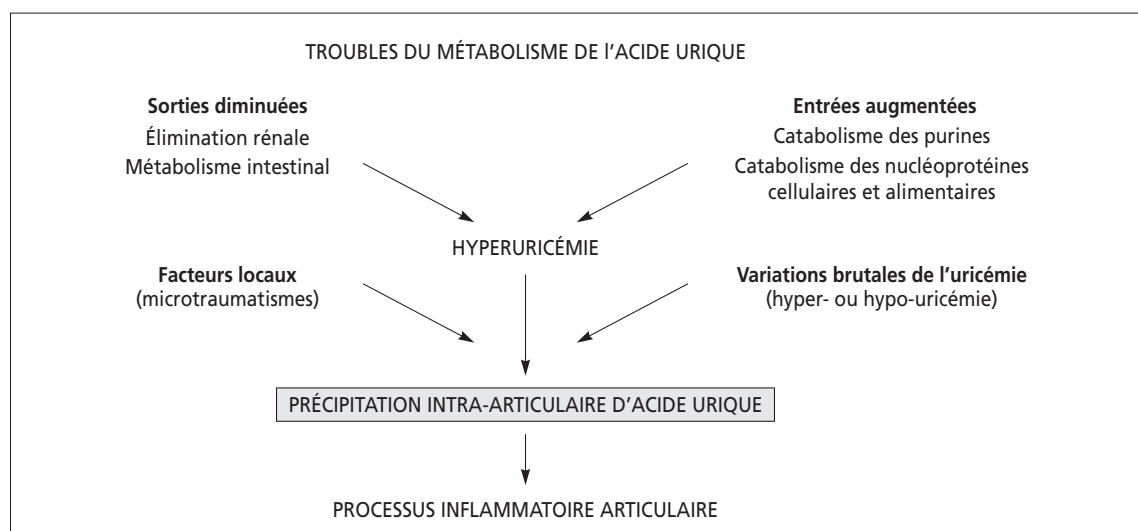


Figure 19.1. Mécanisme physiopathologique de l'accès goutteux.

MÉDICAMENTS UTILISABLES

Le traitement de la goutte comprend le traitement de l'accès goutteux d'une part et le traitement hypo-uricémiant qui permet à présent de guérir la goutte, d'autre part.

Classification des médicaments

Les médicaments utilisés et actuellement commercialisés en France (Vidal, 2002) sont classés dans le tableau 19.1. Nous distinguerons les médicaments de l'accès goutteux et ceux de la maladie hyperuricémiant.

Tableau 19.1. Les médicaments de la goutte.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Médicaments de l'accès goutteux			
colchicine	<i>Colchicine Houde</i>	Comprimé	1 mg
+ tiémonium 50 mg/cp. opium pdre 12,5 mg/cp.	<i>Colchimax</i>	Comprimé	1 mg
phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>	Comprimé Suppositoires	100 mg 250 mg
indométacine	<i>Indocid</i>	Gélules Suppositoires	25 mg 50 mg/100 mg
Médicaments de l'hyperuricémie			
<i>inhibiteur de l'uricosynthèse :</i>			
allopurinol	<i>Zyloric</i>	Comprimé	100/200/300 mg
	<i>Allopurinol MSD</i>	Capsule	100/200/300 mg
<i>uricosurique :</i>			
benzbromarone	<i>Désuric</i>	Comprimé sécable	100 mg
<i>dégradation de l'acide urique :</i>			
urate-oxydase	<i>Uricozyme</i>	Ampoule injectable (lyophilisat)	1 000 U/mL

Mécanisme d'action, relation structure-activité

► Médicaments de l'accès goutteux

Colchicine. — Elle est très efficace contre l'inflammation goutteuse puisqu'elle empêche indirectement la phagocytose des cristaux d'urate monosodique par les polynucléaires. Cette action est obtenue par la diminution de la mobilité des polynucléaires et par l'altération des microtubules du cytosquelette. En effet, la colchicine a une forte capacité à se lier à la tubuline (Phelps, 1970), ce qui en fait en outre un poison du fuseau cellulaire lors de la mitose. La colchicine diminue encore l'activité métabolique des polynucléaires lors de la phagocytose ainsi que leur pouvoir d'adhésion et la lyse de leur lysosome.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens. — La phénylbutazone en particulier, mais aussi l'indométacine, présentent une activité anti-inflammatoire puissante dans l'accès goutteux (Wallace, 1975).

► Médicaments de l'hyperuricémie

Uricosuriques. — Ils agissent en augmentant l'uraturie. La clairance rénale de l'acide urique est augmentée, sans

modification de la filtration glomérulaire, grâce à une diminution de la réabsorption tubulaire. Cependant il semble que le mécanisme d'action rénale des uricosuriques soit plus complexe. La benziodarone a été initialement utilisée puis retirée du commerce. Elle a été remplacée par la benzbromarone dans laquelle les atomes d'iode ont été substitués par des atomes de brome (Jaun, 1974). Le probénécide a été utilisé mais son efficacité n'était pas suffisante. À fortes doses (4 g/j), l'aspirine est uricosurique tandis qu'à doses plus faibles (0,5 à 1,5 g/L), elle est hyperuricémiant.

Inhibiteurs de l'uricosynthèse. — Ils sont représentés par deux médicaments qui diminuent l'uricémie et l'uricurie mais dont les mécanismes d'action sont sensiblement différents. Le plus puissant, l'allopurinol ou 4-hydroxypyrazolo-(3,4-d)pyrimidine, analogue chimique de l'hypoxanthine et son dérivé l'oxipurinol inhibent la xanthine-oxydase, enzyme qui assure la transformation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. Cette inhibition est à l'origine de concentrations sanguines élevées en hypoxanthine et xanthine qui sont éliminées par le rein, évitant ainsi la formation de dépôts tissulaires de ces deux produits. L'action hypo-uricémiant de l'allopurinol provient encore de la diminution de la purinosynthèse puisque l'oxypurinurie totale est plus basse.

Cette action sur la purino-synthèse a été observée *in vitro* à partir de fibroblastes en culture (Kelley, 1970).

La tisopurine ou mercapto-4-pyrazolo(3,4-d)pyrimidine, dérivé soufré de l'allopurinol inhiberait peu ou pas la xanthine-oxydase. Son action tiendrait essentiellement à ce qu'elle freine la purino-synthèse *de novo* en entrant *in vivo* dans la constitution d'un nucléotide ce qui diminue l'activité de la première réaction de cette synthèse. Son mécanisme d'action reste toutefois assez mystérieux. La spécialité correspondante *Thiopurinol* n'est plus commercialisée en France.

Urate-oxydase. — Enzyme peptidique extraite de cultures d'*Aspergillus flavus*, il dégrade l'acide urique en allantoïne, composé facilement éliminé par voie rénale.

Pharmacocinétique

► Médicaments de l'accès goutteux

La colchicine est presque totalement absorbée après une prise orale. Le pic de concentration est atteint en 30 à 120 min. Elle s'accumule dans les leucocytes circulants, 10 % seulement étant excrétés dans les urines au cours des 24 premières heures. La concentration plasmatique est stable après 8 jours de traitement à la posologie de 1 mg/jour. Après administration par voie orale ou rectale, la phénylbutazone est rapidement et complètement absorbée. Le pic est atteint dès la 2^e heure après administration orale ; 63 % circulent dans le plasma sous forme inchangée, 23 % sous forme d'oxyphenbutazone et le reste circule sous la forme de métabolites hydroxylés. Quatre-vingt-dix-huit à 99 % sont liés aux protéines plasmatiques. La distribution s'effectue dans tous les compartiments de l'organisme y compris le liquide synovial. La demi-vie est d'environ 75 heures. Elle peut atteindre plus de 100 heures chez les

personnes âgées. La phénylbutazone est essentiellement excrétée par voie rénale (75 %) et fécale (25 %) sous forme de métabolites d'origine hépatique.

L'indométacine est fortement absorbée par voie orale ou rectale et le pic plasmatique est atteint en deux heures. Cependant, les aliments diminuent légèrement le pourcentage de médicament absorbé, le pic plasmatique étant alors moindre et retardé. La demi-vie d'élimination varie entre 3 et 11 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %. L'excrétion est rénale (60 %) et fécale (30 %). Une diffusion importante dans le liquide synovial est retrouvée.

► Médicaments de l'hyperuricémie

La benzbromarone, médicament uricosurique, est moyennement absorbée (50 % environ) après administration orale. Le pic est atteint en 2 à 4 heures environ. La demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 heures. Les métabolites déshalogénés sont actifs ; le benzarone est le métabolite principal avec un pic sérique atteint en 6 heures et une demi-vie d'environ 13 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est forte. L'excrétion est essentiellement hépatique et biliaire.

L'allopurinol est rapidement mais incomplètement absorbé après administration par voie orale. Il est métabolisé en oxypurinol, également actif. Les demi-vies des deux produits sont respectivement d'une et 20 heures. L'élimination est essentiellement rénale.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique est décrite dans la figure 19.2.

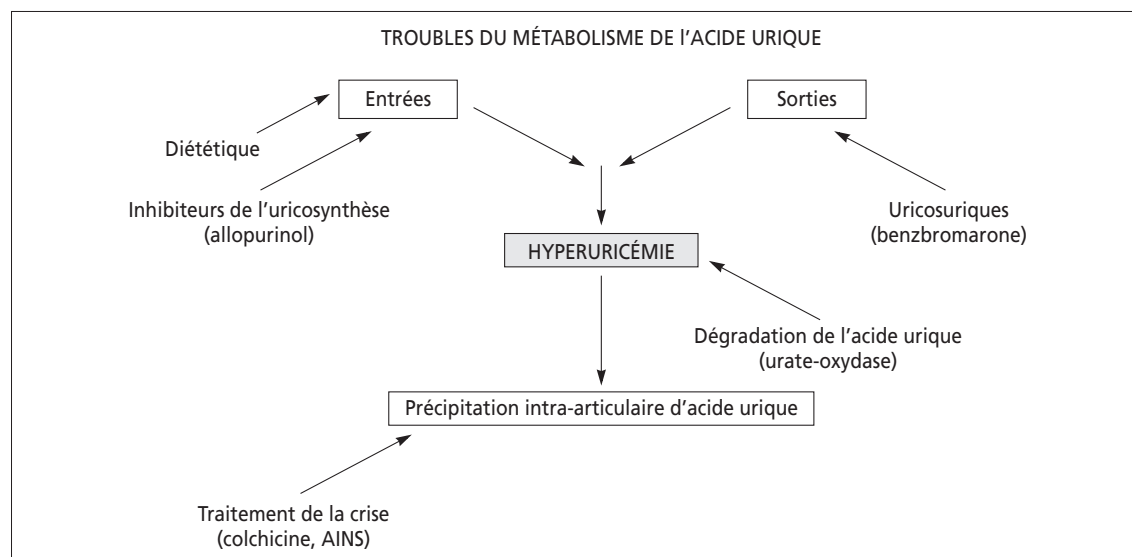


Figure 19.2. Synthèse des attitudes thérapeutiques dans la goutte.

TRAITEMENT DE LA CRISE AIGÜE (ACCÈS GOUTTEUX)

Le traitement de l'accès goutteux doit être réalisé le plus précocement possible car tout retard thérapeutique augmente la résistance de la goutte. Le médicament choisi doit être prescrit à fortes doses dès le premier jour. Les jours suivants, les doses seront diminuées en fonction des résultats. Il est important d'adapter les doses en fonction de la persistance de l'inflammation goutteuse.

La colchicine est habituellement choisie en première intention. Elle est prescrite par voie orale, jusqu'à 4 mg par jour. Elle permet alors de guérir 90 % des accès goutteux si elle est administrée dès le premier jour.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être choisis en deuxième intention. La phénylbutazone, et à un degré moindre, l'indométacine peuvent guérir les crises de goutte en quelques jours (Putterman, 1991). Les formes à libération prolongée d'indométacine ne sont pas préconisées dans cette indication.

En revanche, les anti-inflammatoires stéroïdiens sont à proscrire car ils présentent le risque d'aggraver la maladie goutteuse et de provoquer ce que l'on appelle une « goutte cortisonée ».

TRAITEMENT DE FOND HYPO-URICÉMIANT

Le traitement de fond est réalisé à partir des hypo-uricémiants. Il comprend les uricosuriques et les inhibiteurs de l'uricosynthèse. Il a transformé le pronostic de la goutte en permettant de maintenir les concentrations sanguines en acide urique en deçà d'un seuil de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L), voire 300 $\mu\text{mol/L}$. On peut assister à un renversement du cours de la maladie lorsqu'elle devient chronique avec disparition des tophus et des arthropathies douloureuses. Si le traitement est interrompu, l'uricémie remonte et les accès goutteux récidivent après quelques semaines ou quelques mois. En conséquence, les goutteux ne doivent pas interrompre le traitement par les hypo-uricémiants.

Ce traitement doit être commencé à distance d'une crise, progressivement jusqu'à la dose efficace, ceci en association avec la colchicothérapie maintenue pendant au moins six mois à doses plus faibles (1 mg le soir au coucher) dans le but de prévenir les crises de goutte induites par les variations de l'uricémie. Cette colchicothérapie associée sera maintenue plus longtemps (1 an) en cas de tophus (Kuntz, 1995).

Actuellement, la préférence va aux inhibiteurs de l'uricosynthèse, en particulier à l'allopurinol, pour éviter le risque de lithiase urique observée avec les uricosuriques. L'effet hypo-uricémiant de l'allopurinol s'observe après 24 à 48 heures. L'efficacité maximale est obtenue après 15 jours chez plus de 90 % des goutteux. L'abaissement de l'uricémie provient de la diminution de l'uricoformation. Elle s'accompagne d'une réduction de l'uricurie et donc n'expose pas au risque de lithiase urique. Par ailleurs, son action persiste en cas d'insuffisance rénale (Delbarre, 1967).

► Cas particuliers des leucémies avec hyperuricémie

Au cours du traitement des leucémies, l'urate-oxydase est initialement utilisée dans les urgences thérapeutiques à raison de 1 000 à 3 000 U par jour (par voie IV ou IM) pour attendre le délai d'efficacité de l'allopurinol qui permet de baisser le taux d'acide urique après 2 à 3 jours. Une hydratation et une diurèse convenables doivent être assurées par des perfusions alcalines avant l'initiation de la chimiothérapie (Maher, 1969). Dans les leucémies très hyperleucocytaires ($> 100 \cdot 10^9/\text{L}$ globules blancs) une hyperdiurèse alcaline (4 litres/m² et par 24 heures) est nécessaire.

L'urate-oxydase est encore utilisée dans les gouttes sévères polyarticulaires tophacées avec lithiase urique ou avec insuffisance rénale.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

La posologie de la colchicine est forte d'emblée, 1 mg toutes les heures ou toutes les 2 ou 3 heures pour atteindre un total de 3 à 4 mg le premier jour. Il est recommandé lors du premier accès goutteux de ne pas dépasser 3 mg (Kuntz, 1995). Une diminution progressive quotidienne est ensuite préconisée pour atteindre 1 comprimé par jour, le soir.

Avec l'indométacine, des doses assez fortes sont nécessaires, jusqu'à 150 mg/jour ou plus.

L'allopurinol est prescrit à la posologie de 100 à 400 mg, voire jusqu'à 600 mg/jour. La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. Entre 10 et 20 mL/min, la posologie sera de 100 à 200 mg et si la clairance est inférieure à 10 mL/min, la posologie sera de 100 mg/jour éventuellement plus espacée.

La benzbromarone est prescrite à raison de 100 à 300 mg/jour. Elle sera fonction de l'uricémie et de l'uraturie (Kuntz, 1995).

Lorsque l'urate-oxydase est utilisée, généralement à la posologie de 1 000 U/jour pendant 12 jours, un relais avec les inhibiteurs de l'uricosynthèse (allopurinol) doit être réalisé.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Les anti-inflammatoires administrés par voie orale sont ingérés au cours des repas.

L'administration des uricosuriques s'accompagne de boissons abondantes pour assurer une diurèse supérieure à deux litres par jour dans le but d'éviter la formation des cristaux d'urate dans les urines.

L'allopurinol sera administré en fin de repas afin d'améliorer sa tolérance digestive.

L'urate-oxydase est administrée par voie IV directe ou en perfusion, éventuellement en IM profonde. Elle ne doit pas être associée à des solutions acides.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Les contre-indications des médicaments de l'accès goutteux sont exceptionnelles.

La colchicine est contre-indiquée dans l'insuffisance rénale ou hépatique sévère. La phénylbutazone et l'indométacine sont contre-indiquées en cas d'ulcère ou d'antécédents d'ulcère, d'insuffisance rénale ou de traitement anticoagulant. Les risques d'agranulocytose avec la phénylbutazone sont diminués lorsqu'elle est administrée pendant une courte période. Cependant, il est nécessaire de préciser que le traitement doit être interrompu en cas de gastralgies, d'œdèmes, d'éruption cutanée ou d'hémorragie digestive. La benzbromarone est contre-indiquée dans l'insuffisance rénale et lorsque l'uraturie est supérieure à 800 mg/jour (4,8 mmol/jour).

L'allopurinol est contre-indiqué en cas d'allergie car elle peut aboutir à un syndrome de Lyell ou Stevens Johnson. L'urate-oxydase est contre-indiquée chez les atopiques en raison des risques de manifestations allergiques : urti-

caire, éosinophilie, œdème de Quincke, et plus rarement réactions anaphylactiques sévères.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » (Vidal, 2002) sont précisées dans le tableau 19.2.

Prévention des effets indésirables

• Colchicine

Troubles intestinaux. — La colchicine est responsable d'une irritation intestinale se traduisant par une diarrhée apparaissant 10 à 48 heures après le début du traitement. Elle peut être très intense et peut empêcher d'atteindre ou de maintenir la posologie nécessaire.

QUE FAIRE ? L'association du tiémonium à la colchicine (*Colchimax*) diminue les risques d'irritations intestinales. Toutefois, l'utilisation prolongée du tiémonium expose aux risques de dépendance physique et psychique, de même qu'aux effets indésirables de type : sécheresse buccale, épaissement des sécrétions bronchiques, trouble de l'accommodation, diminution de sécrétions lacrymales, tachycardie, constipation et rétention urinaire.

Tableau 19.2. Interactions médicamenteuses des médicaments utilisés dans le traitement de la goutte.

		Niveaux	Mécanismes
allopurinol	vidarabine	AD	Risque accru de troubles neurologiques (tremblements, confusions) par inhibition partielle du métabolisme de l'antiviral
anti-inflammatoires non stéroïdiens (voie générale)	autres AINS	AD	Augmentation du risque ulcérogène sans augmentation de l'efficacité anti-inflammatoires
	anticoagulants oraux	CI AD	Contre-indication avec les AINS pyrazolés Association déconseillée pour les autres AINS Mécanisme : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral
	héparines	AD	Augmentation du risque hémorragique
	lithium	AD	Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (réduction de l'excrétion rénale du lithium)
	méthotrexate	CI AD/CI AD	Contre-indication de la phénylbutazone, quelle que soit la dose Contre-indication des salicylés si doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine Association déconseillée des autres AINS si doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine Mécanisme : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate
fenbufène	énoxacine	AD	Risque de convulsions par addition des effets indésirables neurologiques
indométacine	diflunisal	AD	Risque d'hémorragies digestives fatales (compétition enzymatique au niveau de la glucuroconjugaison)
phénylbutazone	aurothiopropion-sulfonate	AD	Majoration du risque d'aplasie médullaire
	phénytoïne	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques et inhibition de son métabolisme
	sulfamides hypoglycémisants	AD	Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination
benzbromarone	salicylés	AD	Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux (à des doses d'aspirine inférieures ou égales à 3 g/j)

Toxicité hématologique. — Elle est exceptionnelle et de type : leucopénie, neutropénie ou thrombopénie.

QUE FAIRE ? Une surveillance de la NFS doit être instaurée en cas de traitement au long cours.

Troubles neuromyopathiques. — Ils sont exceptionnels.

QUE FAIRE ? Ils imposent l'arrêt du traitement et sont rapidement réversibles.

• Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Troubles digestifs. — Ils sont de type : épigastrie, nausée, vomissement, diarrhée et constipation. Des ulcérations du tube digestif peuvent apparaître en cas de doses élevées et prolongées et évoluer vers des sténoses, des occlusions, des hémorragies ou perforations.

QUE FAIRE ? Les AINS sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastro-intestinal en évolution et en cas d'hémorragies digestives. Ils devront être utilisés avec prudence en cas d'antécédents d'ulcère, de hernie hiatale et d'hémorragies digestives. En cas d'apparition d'hémorragies digestives sous AINS, le traitement doit impérativement être interrompu.

Réactions hypersensibilité. — Elles se manifestent par des rashs cutanés, de l'urticaire, un prurit, un œdème de Quincke et peuvent, de façon rarissime, être de type : syndrome de Lyell et syndrome de Stevens Johnson.

QUE FAIRE ? Du fait du risque faible mais réel d'apparition d'un syndrome de Lyell, toute survenue de réactions cutanées suspectes doit faire interrompre un traitement par les AINS.

Troubles respiratoires. — Des cas d'asthme, de détresse respiratoire aiguë ou d'œdème pulmonaire ont été observés avec les AINS.

QUE FAIRE ? Toute crise d'asthme apparaissant sous AINS doit être considérée comme une allergie aux AINS. Le traitement doit être interrompu et ces médicaments considérés comme contre-indiqués.

Troubles nerveux. — Les AINS peuvent être responsables de troubles bénins (de type céphalée et vertige) et de troubles rares mais plus graves (de type confusion mentale, angoisse, convulsion et trouble psychique avec délire). Ils sont également susceptibles d'aggraver une épilepsie et une maladie de Parkinson.

QUE FAIRE ? Ces effets indésirables disparaissent généralement avec une simple réduction de la posologie mais ils peuvent parfois nécessiter l'arrêt du traitement. Les AINS doivent être utilisés avec une extrême précaution chez les épileptiques et les parkinsoniens.

Troubles oculaires. — Les AINS peuvent entraîner des troubles de la vision (de type brouillard visuel), des anomalies rétinienues et des dépôts cornéens. Ils sont parfois responsables de douleurs orbitaires et périorbitaires.

QUE FAIRE ? L'apparition de brouillards visuels doit être considérée comme un signe d'alerte et impose un examen ophtal-

mique approfondi. En cas de troubles rétinienues et de dépôts cornéens, le traitement doit être interrompu.

• Allopurinol

Réactions cutanées. — Ce sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés et qui se manifestent sous forme d'éruptions prurigineuses maculopapuleuses. Des cas rarissimes de syndrome de Lyell et Stevens Johnson ont été rapportés.

QUE FAIRE ? Du fait du risque rare mais réel de syndromes de Lyell et Stevens Johnson, la survenue de réactions cutanées impose l'arrêt du traitement.

Crise de goutte. — Par son effet hypo-uricémiant, il risque d'entraîner une crise de goutte en début de traitement.

QUE FAIRE ? Il est impératif de coprescrire de la colchicine en début de traitement (les 2 à 3 premiers mois au moins) par l'allopurinol afin d'éviter une crise de goutte. Il est particulièrement important de ne pas entreprendre de traitement par l'allopurinol ou benzbromarone en cas de crise aiguë de goutte. Uricémie et uraturie doivent être régulièrement contrôlées.

Troubles hépatiques. — Ils peuvent être graves de type : hépatite fulminante, souvent associée à un tableau d'hypersensibilité. Les premiers signes sont une fièvre, une éruption, un ictère et une hépatomégalie apparaissant après environ un mois de traitement. Une insuffisance rénale est présente dans la moitié des cas.

QUE FAIRE ? Une surveillance particulière et une réduction des posologies doivent être pratiquées chez l'insuffisant rénal. L'apparition des premiers signes doit faire contrôler la fonction rénale et faire impérativement arrêter le traitement.

Troubles digestifs

QUE FAIRE ? Conseiller au patient de prendre l'allopurinol avec les repas.

Troubles hématologiques. — Très rares, ils sont de type : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose et aplasie médullaire et surviennent plus fréquemment chez l'insuffisant rénal.

QUE FAIRE ? Un contrôle hématologique doit être fait en cas de survenue de fièvre inexpliquée.

• Benzbromarone

Crise de goutte. — Par son effet hypo-uricémiant, elle risque d'entraîner une crise de goutte en début de traitement.

QUE FAIRE ? Il est impératif de coprescrire de la colchicine en début de traitement par la benzbromarone (les 2 à 3 premiers mois au moins) afin d'éviter une crise de goutte. Il est particulièrement important de ne pas entreprendre de traitement par la benzbromarone en cas de crise aiguë de goutte.

Lithiase rénale et colique néphrétique

QUE FAIRE ? L'uraturie des 24 heures doit être contrôlée avant toute mise sous traitement par la benzbromarone. Le

traitement ne peut être entrepris qu'en cas de valeur inférieure à 700 mg/24 heures. Il est recommandé d'absorber des boissons abondantes, de préférence alcalines (type eau de Vichy) afin de réduire la transformation de l'urate de sodium en acide urique moins soluble.

Hépatites cytolytiques. — Elles sont exceptionnelles et surviennent en général dans les premiers mois de traitement.

QUE FAIRE ? Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une asthénie et un ictère imposent un arrêt du traitement et un contrôle des transaminases. En cas de valeurs supérieures à trois fois la normale, les risques d'hépatite sont importants et imposent l'arrêt du traitement. Il faut éviter toute association à des médicaments potentiellement hépatotoxiques.

• **Urate-oxydase**

Crise de goutte. — Par son effet hypo-uricémiant, elle risque d'entraîner une crise de goutte en début de traitement.

QUE FAIRE ? Il est impératif de coprescrire de la colchicine dans les premiers jours de traitement afin d'éviter une crise de goutte. Cette dernière est toutefois possible même en cas de co-administration de la colchicine. Il est particulièrement important de ne pas entreprendre de traitement par l'urate

oxydase en cas de crise aiguë de goutte. Uricémie et uraturie doivent être régulièrement contrôlées.

Hypersensibilité. — Elle se limite le plus souvent à une fièvre, une urticaire et une hyperéosinophilie et peut dans quelques cas extrêmes s'aggraver en choc et bronchospasme. Elle est plus fréquente en cas d'administration par voie IV directe.

QUE FAIRE ? Il est préférable d'utiliser la perfusion IV ou la voie IM plutôt que la voie IV directe.

CONSEILS AU PATIENT

Dans tous les cas, un **régime alimentaire** est recommandé, de même que la **suppression des aliments purinogènes**. Il s'agit de certaines viandes (gibier en particulier) ou encore des abats, des poissons (anchois, sardines ou harengs). Les aliments purinogènes doivent être limités (environ 150 g/jour de protéides) et les lipides réduits car un régime riche en graisses augmente l'uricémie en diminuant l'uricurie. Les boissons alcoolisées seront supprimées et l'exercice musculaire modéré car ce dernier peut entraîner une augmentation de l'uricémie par diminution de l'urico-élimination rénale, en partie due à une hyperlactacidémie.

CE QU'IL FAUT RETENIR

La **goutte** est une arthropathie microcristalline inflammatoire très douloureuse liée à une perturbation du métabolisme de l'acide urique.

L'**accès goutteux** nécessite une thérapeutique à base de **colchicine**, associée à une prévention de l'irritation intestinale afin de maintenir ou d'atteindre la posologie optimale.

L'**hyperuricémie** doit être traitée. Les inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (**allopurinol**) normalisent les taux sanguins en

acide urique. Ils permettent de traiter avec efficacité la maladie goutteuse même lorsqu'elle est passée à la chronicité. Le traitement doit être maintenu même si des accès goutteux surviennent dans les premiers mois. Ces derniers doivent être prévenus par la colchicine.

L'urate-oxydase sera utilisée au cours des chimiothérapies dans les leucémies ou chez les goutteux sévères avec lithiase urique ou insuffisance rénale.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Un patient âgé de 57 ans, souffrant de longue date de goutte et de lithiases uratiques, est peu adhérent au traitement. Après avoir arrêté une fois de plus son traitement par le Zyloric, il décide de lui-même de le reprendre. Il présente 15 jours après une crise typique de goutte du gros orteil.

- d) Désuric et un AINS.
- e) Colchicine.

RÉPONSES

QUESTIONS

1. Quelles sont les attitudes thérapeutiques inappropriées chez ce patient?

- a) L'arrêt du Zyloric.
- b) La reprise du Zyloric sans consultation préalable de son médecin.
- c) La reprise du Zyloric sans l'association d'un AINS.
- d) La reprise du Zyloric sans l'association de la colchicine.
- e) La reprise du Zyloric sans l'évaluation du syndrome inflammatoire.

2. Quel(s) traitement(s) doit-il recevoir au décours de la crise de goutte?

- a) Désuric.
- b) Zyloric.
- c) Zyloric et colchicine.

1. a), b), d)

Un patient atteint de goutte doit prendre définitivement son traitement par le Zyloric afin d'éviter les accès goutteux. Il est impératif de ne pas interrompre le traitement. De plus, la reprise du traitement doit s'accompagner d'une couverture par la colchicine de plusieurs mois afin d'éviter les conséquences arthritogènes des variations trop brutales de l'uricémie. Seul son médecin est habilité à prescrire ce type de traitement. L'association d'un AINS, de même que la recherche d'un syndrome inflammatoire ne sont pas utiles.

2. c)

- e) L'accès goutteux est traité en priorité par la colchicine.
- a) En raison des antécédents de lithiase uratique, le patient ne devra pas bénéficier d'un traitement uricosurique (de type Désuric).
- c) L'initiation d'un traitement par le Zyloric doit être associée à la colchicothérapie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

DELBARRE F., AUSCHER C., AMOR B., GERY A. — Traitement de la goutte par l'allopurinol (Étude de 106 cas). *Sem. Hôp.*, Paris, 1967, 43, 634-643.

JAUN A.K., RYAN J.-R., MCMAHON F.G., NOVEK R.J. — Effect of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid. *Arthritis Rheum.*, 1974, 17, 149-157.

KELLEY W.N., WYNGAARDEN J.B. — Effects of allopurinol and oxypurinol on purine synthesis in cultured human cell. *J. Clin. Invest.* 1970, 49, 602-609.

KUNTZ D. — La goutte. In: T. Bardin et D. Kuntz., *Thérapeutique Rhumatologique*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1995, 55, 553-558.

MAHER J.F., RATH C.E., SCHREINER G.E. — Hyperuricemia complicating leukemia. Treatment with allopurinol and dialysis. *Arch. Intern. Med.*, 1969, 123, 198-200.

PHELPS P. — Polymorphonuclear leucocyte mobility *in vitro* colchicine inhibition of chemotactic activity formation after phagocytosis of urate crystals. *Arthritis Rheum.*, 1970, 13, 1-10.

PUTTERMAN C., BEN CHETRIT E., CARACO Y., LEVY M. — Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features and management *Semin. Arthritis Rheum.*, 1991, 21, 143-155.

WALLACE S.L. — Colchicine and new inflammatory drugs for the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum.*, 1975, 18, 847-851.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	398
Physiopathologie	398
Médicaments de l'ostéoporose	400
Classification des antiostéoporotiques	400
Mécanisme d'action	401
Relation structure-activité	402
Pharmacocinétique	403
Médicaments de l'ostéomalacie	403
Classification et mécanisme d'action	403
Pharmacocinétique	404
Critères de choix thérapeutique	405
Traitement antiostéoporotique	405
Traitement préventif	405
Traitement curatif	405
Traitement de l'ostéomalacie	406
Optimisation thérapeutique	406
Optimisation posologique	406
Optimisation de l'administration	407
Prévention de l'iatropathologie	408
Prévention des risques majeurs	408
Prévention des effets indésirables	409
Conseils au patient	410
Prévention primaire	410
Identification des patients à risque d'ostéoporose	410
Prévention des complications de l'ostéoporose	410
CE QU'IL FAUT RETENIR	411
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	412
Références bibliographiques	413

20

Traitement de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie

Chapitre révisé pour cette édition par :

Michel Brazier

*Professeur de pharmacie clinique,
doyen de la faculté de pharmacie d'Amiens,
Praticien hospitalier,
Groupe hospitalier Amiens-Sud,
Amiens, France*

Patrice Fardellone

*Professeur de rhumatologie,
service de rhumatologie, CHU Amiens,
France Généralités*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

L'os est un tissu vivant dont la matrice collagénique présente la particularité d'être minéralisée. Son renouvellement permanent est assuré par un cycle continu de destruction (ou résorption) et de reconstruction (ou formation) qui se déroule au sein d'unités de remodelage du squelette, ceci grâce à la présence de cellules spécialisées. Ainsi, initialement les ostéoclastes creusent les lacunes de résorption qui seront secondairement comblées par de l'os nouveau synthétisé par les ostéoblastes. Ces unités fonctionnent par une succession de phases constituant des cycles de trois mois environ chez l'adulte, le phénomène n'étant pas synchrone au niveau du squelette.

Le renouvellement de l'os assure le maintien de sa qualité architecturale, mais également celui de l'homéostasie calcique. Il est environ huit fois plus rapide dans l'os trabéculaire (vertèbre) que dans l'os cortical.

Des interactions ostéoblaste-ostéoclaste sont nécessaires à la phase d'activation du remodelage correspondant à la différenciation ostéoclastique.

Récemment, les relations entre les cellules ostéoformatrices et les cellules de la résorption de l'os ont été mises en évidence sous la forme d'un système ternaire. Ce système implique l'ostéoprotégérine (OPG) synthétisé et sécrété par les ostéoblastes, le RANK (*Receptor Activator of nFkappaB*) exprimé par l'ostéoclaste et son ligand sur l'ostéoblaste, le RANK-L. Une régulation de la différenciation ostéoclastique est ainsi assurée par ce système commandé par l'ostéoblaste qui lui-même réagit à différents stimuli, activateurs ou inhibiteurs. L'OPG est un inhibiteur naturel de ce système d'activation ostéoclastique (Roux, 2003).

Ainsi, des facteurs systémiques mais aussi des facteurs locaux (cytokines, facteurs de croissance) régulent les activités des cellules osseuses. Parmi les facteurs endocriniens, seule la calcitonine agit clairement sur la résorption puisque les ostéoclastes possèdent de nombreux récepteurs pour cette hormone. En revanche, l'activité de différenciation ostéoclastique de l'hormone parathyroïdienne serait médiée par une cytokine ostéoblastique. De la même façon, l'augmentation du nombre des ostéoclastes lors de la carence en œstrogène est due à une cytokine ostéoblastique, l'interleukine 6 (IL-6). Cependant, des récepteurs aux œstrogènes ont été découverts sur ces deux types de cellules, ceci dans différentes espèces animales. Les mécanismes d'action des hormones calcitropes sur l'activité ostéoblastique ont été élucidés. Certains fragments de la parathormone sont impliqués dans la liaison de cette hormone à son récepteur. De même, le calcitriol (1,25 dihydroxy Vit. D₃), métabolite actif de la vitamine D, a de nombreux effets sur les cellules ostéoblastiques. Il se lie à des récepteurs spécifiques et ses effets varient en fonction de l'état de différenciation des cellules modulant ainsi l'activité ostéoblastique. La régulation des ostéoblastes est ici encore assurée par des facteurs de crois-

sance et accessoirement par les cytokines. Les facteurs de croissance sont présents dans la matrice osseuse et libérés lors de la résorption osseuse. Ils participent ainsi à la différenciation et à la prolifération ostéoblastiques. Ils sont probablement impliqués en tant que facteurs de couplage de ces activités. Enfin, les effets de plusieurs hormones (hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes) sur les processus de résorption et de formation ont été reconnus (de Vernejoul, 1993).

La régulation du métabolisme osseux est complexe. Elle met en jeu de nombreux mécanismes qui assurent un équilibre entre les différentes activités. Cependant, lorsque la vitesse de résorption dépasse celle de la formation et quand le nombre d'unités actives augmente, survient alors une perte osseuse et une fragilisation de l'os.

► Ostéoporose

L'ostéoporose peut être définie par une diminution de la masse osseuse associée à des modifications architecturales responsables d'un risque fracturaire accru. La masse osseuse mesurée par ostéodensitométrie est un facteur prédictif précis du risque de fracture (*Consensus Development Conference*, 1993). Le diagnostic de maladie ostéoporotique est réalisé à partir de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique.

La probabilité d'apparition de l'ostéoporose est déterminée par la vitesse et la durée de la perte osseuse après constitution du pic de masse osseuse. Ce dernier est acquis en général au cours de la deuxième décennie. La diminution de la masse osseuse est ensuite progressive avec une accélération chez la femme à la ménopause en raison de la carence brutale en œstrogènes (ostéoporose postménopausique ou ostéoporose de type I). Les vertèbres riches en os trabéculaire sont préférentiellement les sites principaux de la perte osseuse précoce (tassements vertébraux avec déformation).

Dans les deux sexes, la diminution est progressive avec l'âge. Les déterminants principaux de l'ostéoporose sénile ou ostéoporose de type II sont les carences nutritionnelles (calcium, vitamine D) et l'hygiène de vie (absence d'exercice physique, alcool, tabac, etc.). L'insuffisance vitaminique D par défaut d'ensoleillement (synthèse cutanée de vitamine D) et d'hydroxylations hépatique et/ou rénale, l'insuffisance calcique qui résulte de la précédente ou par défaut d'apport, participent largement à la stimulation parathyroïdienne responsable d'une hyperrésorption osseuse (tableau 18.1).

Cette division des ostéoporoses primitives en type I et II n'est pas inutile. Toutefois, il est évident que la frontière entre les deux types est mal limitée (Riggs, 1986).

Des facteurs de risque multiples ont été encore identifiés : anorexie mentale, hyperprolactinémie, myélome multiple, hyperthyroïdie ou encore hyperparathyroïdie primitive, interventions chirurgicales (ovariectomie-gastrectomie), administration prolongée de glucocorticoïdes (ostéoporose cortisonique), d'hormone thyroïdienne et d'agoniste/antagonistes de la Gn-RH (ou LH-RH).

Le diagnostic d'ostéoporose est basé sur la réduction de la densité minérale osseuse d'au moins 2,5 écarts type par

Tableau 20.1. Division des ostéoporoses primitives (d'après Riggs, 1986).

	Ostéoporose de type I	Ostéoporose de type II
Âge	50-70 ans	> 70 ans
Sex-ratio femmes/hommes	6/1	2/1
Manifestations cliniques	Tassements vertébraux Douleurs importantes	Fracture du col fémoral Tassements dorsaux partiels antérieurs asymptomatiques
Parathormonémie	Diminuée	Augmentée
1,25 dihydroxy-vitamine D sérique	Diminution constante	Diminution
Absorption calcique intestinale	Diminuée	Diminuée
Étiologie	Ménopause	Viellissement et ménopause

rapport au pic de masse osseuse d'une population de référence. La définition densitométrique établie par l'OMS distingue les patients ayant une densité osseuse normale, les patients ostéopéniques ($DMO < -1$ DS) et ostéoporotiques ($DMO < -2,5$ DS).

► Ostéomalacie

L'ostéomalacie, comme l'ostéoporose, est une affection métabolique qui concerne le squelette dans sa globalité (Marie, 1996). Elle se caractérise par un important retard de minéralisation de la matière osseuse nouvellement formée, ce qui conduit à une accumulation anormale de tissu ostéoïde non calcifié.

Actuellement, plusieurs types d'ostéomalacie sont décrits. Dans les pays médicalisés, l'ostéomalacie par carence en vitamine D, associée chez l'enfant au rachitisme, est peu fréquente, mais non complètement éradiquée.

Les causes sont nombreuses, une classification des ostéomalacies a pu être établie (tableau 20.2). Elles sont provoquées par des pathologies diverses, un dysfonctionnement digestif ou rénal. Elles peuvent aussi être iatrogènes ou oncogènes. Les ostéomalacies génétiquement transmissibles présentent un tableau clinique caractéristique.

Le diagnostic d'une ostéomalacie nécessite une analyse clinique, radiologique et histologique.

Les manifestations cliniques ne sont observées que dans les formes sévères. Dans la majorité des cas, seules des douleurs diffuses du rachis, des côtes et du bassin constituent le tableau clinique. Très fréquemment, une myopathie responsable de douleurs musculaires est retrouvée. Elle pourrait être induite par l'hypophosphatémie ou la carence en vitamine D elle-même.

À la radiographie, l'ostéomalacie se signale par une hypertransparence osseuse qui se caractérise par un aspect flou et par des pseudo-fractures appelées fissures. Les examens biologiques standards peuvent parfois être discriminants. Dans les ostéomalacies carentielles, quelle que soit leur cause, calcémie et phosphorémie sont diminuées et les phosphatases alcalines sont élevées. Le dosage du métabolite hydroxylé, la 25-OH vitamine D,

constituant le meilleur reflet de la réserve vitaminique D, est très faible, inférieur à 5 ng/mL.

Lorsque le diagnostic d'ostéomalacie ne peut être établi avec précision, une biopsie osseuse s'impose. En effet, dans un cas sur deux, les signes cliniques, radiologiques et biochimiques sont insuffisants. Le prélèvement est réalisé en crête iliaque. L'os non décalcifié est inclus dans une résine synthétique afin d'obtenir des coupes histologiques sur lesquelles seront appliquées des méthodes d'analyses semi-quantitatives des paramètres histomorphométriques de formation et de résorption de l'os. Ainsi, l'ostéomalacie se caractérise par une hyperostéïdose (augmentation de l'épaisseur des liserés ostéoïdes) associée à un défaut de minéralisation (réduction de la vitesse et des surfaces en voie de minéralisation).

Tableau 20.2. Classification étiologique des ostéomalacies (d'après Marie, 1996).

Ostéomalacies dépendantes de la vitamine D et de son métabolisme
Carence d'apport Malabsorptions digestives Défaut d'hydroxylation Ostéodystrophie rénale Rachitisme vitamino-D-dépendant (types I et II)
Ostéomalacies secondaires à une fuite rénale des phosphates
Hypophosphatémie familiale vitamino-résistante Syndrome de Fanconi Ostéomalacie oncogénique Acidose tubulaire Hypophosphatémie avec hypercalciurie
Ostéomalacies sans anomalie vitaminique ou tubulaire
Hypophosphatasie Chondrodysplasie métaphysaire Ostéomalacie axiale Ostéomalacie toxique Ostéomalacie et carcinome prostatique

PATHOLOGIE OSSEUSE ET RHUMATISMALE

MÉDICAMENTS DE L'OSTÉOPOROSE

Les traitements de l'ostéoporose visent à prévenir la perte osseuse à la période où elle survient (ménopause, vieillissement) et, plus récemment, à obtenir un gain de masse osseuse lorsque le risque de fracture est important (de Vernejoul, 1995). Ainsi, il est préconisé d'agir sur les déterminants majeurs de l'ostéoporose :

- la carence œstrogénique responsable d'une augmentation du remodelage osseux et d'un déséquilibre entre résorption et formation chez la femme à la ménopause, ceci d'autant plus qu'elle survient précocement. Chez les femmes âgées ménopausées depuis plus de dix ans, cette carence contribue encore à la perte osseuse puisque l'œstrogénothérapie chez la femme de plus de 65 ans permet de freiner la perte osseuse, voire d'entraîner un gain osseux. Une alternative à l'œstrogénothérapie substitutive est proposée, il s'agit des médicaments modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ;
- les insuffisances en calcium et en vitamine D responsables de l'augmentation des concentrations sanguines en hormone parathyroïdienne. Une relation négative entre densité osseuse (col du fémur ou colonne vertébrale) et les valeurs circulantes de parathormone a été mise en évidence. La supplémentation calcique chez les sujets

âgés stabilise la densité osseuse. La double supplémentation vitaminique et calcique, en particulier chez les sujets en institution évite la perte osseuse et les fractures par le biais d'une normalisation des concentrations en parathormone.

Il est également proposé d'agir directement sur la cible de choix, à savoir l'ostéoclaste pour bloquer le processus de destruction osseuse, par administration de calcitonine mais principalement par l'utilisation des **bisphosphonates**.

Récemment, un nouveau traitement de la fragilité osseuse a été proposé, il s'agit du **ranélate de strontium**. Il agit, simultanément, sur l'ostéoclaste en diminuant la différenciation et l'activité de résorption et sur l'ostéoblaste pour augmenter la formation osseuse. C'est un médicament qui rééquilibre le métabolisme osseux en faveur de la formation. D'autres médicaments stimulant la formation osseuse sont encore utilisés. Les sels de fluor sont maintenant abandonnés, en revanche, la **parathormone** en injection continue, associée à une supplémentation **vitamino-calcique**, est proposée.

Classification des antiostéoporotiques

Les médicaments utilisés et actuellement commercialisés en France (Vidal, 2006) sont classés dans le tableau 20.3.

Tableau 20.3. Les médicaments de l'ostéoporose.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Antiostéoporotiques spécifiques			
<i>Calcitonine</i>			
calcitonine salmine synthétique	<i>Cadens</i>	Solution injectable (IM/SC)	50 UI/mL ou 80 UI/mL
	<i>Calcitonine Pharma II</i>	Solution injectable (IM/SC)	50 et 100 UI/mL
	<i>Calsyn</i>	Solution injectable (IM/SC)	50 UI/0,5 mL et 100 UI/mL
calcitonine humaine synthétique	<i>Miacalcic</i>	Solution injectable (IM/SC)	50 UI/mL 80 UI/0,8 mL
	<i>Cibacalcine</i>	Poudre usage parentéral	0,5 et 0,25 mg
<i>Bisphosphonates</i>			
acide alendronique	<i>Fosamax</i>	Comprimé	10, 70 mg
acide alendronique + vitamine D	<i>Fosavance</i>	Comprimé	70 mg, 2 800 UI
acide risédronique	<i>Actonel</i>	Comprimé	5, 30 mg
acide ibandronique	<i>Bonviva</i>	Comprimé, solution injectable (IV)	2,5/150 mg, 3 mg
acide étidronique	<i>Didronel</i>	Comprimé	400 mg
<i>MoSARE</i>			
raloxifène	<i>Evista, Optruma</i>	Comprimé	60 mg
<i>Strontium</i>			
ranélate de strontium	<i>Protelos</i>	Granulés pour suspension buvable	2 g
<i>Parathormone</i>			
tériparatide	<i>Forsteo</i>	Solution injectable (SC)	750 µg

Tableau 20.3. Les médicaments de l'ostéoporose. (Suite)

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Antioستéoporotiques non spécifiques			
<i>Œstrogènes</i>			
VOIE ORALE			
17-β-estradiol anhydre	<i>Estreva</i>	Comprimé	1,5 mg
17-β-estradiol anhydre, micronisé	<i>Estroferm</i>	Comprimé	1, 2 mg
17-β-estradiol micronisé	<i>Oromone</i>	Comprimé	2,0 mg
Œstrogènes sulfoconjugués	<i>Prémairin</i>	Comprimé	0,625, 1,25 mg
17-β-estradiol micronisé (valérate)	<i>Progynova</i>	Comprimé	1, 2 mg
17-β-estradiol micronisé	<i>Provames</i>	Comprimé	2 mg
VOIE PERCUTANÉE			
17-β-estradiol	<i>Dermestril</i>	Disp. transdermique	25, 50, 100 µg/24 heures 2, 4, 8 ng/disp
17-β-estradiol	<i>Estraderm TTS</i>	Disp. transdermique	25, 50, 100 µg/24 heures
estradiol anhydre	<i>Estreva</i>	Gel transdermique	0,5 mg/pression
estradiol	<i>Menorest</i>	Disp. transdermique	37,5, 50, 75, 100 µg/24 heures 3, 2/4, 3/6, 6/8, 6 mg/disp.
estradiol hémihydraté	<i>Œsclim</i>	Disp. transdermique	25, 50, 100 µg/24 heures 5, 10, 20 mg/disp
17-β-estradiol anhydre	<i>Œstrodose</i>	Gel transdermique	60 mg/100 g 0,75 mg/pression
17-β-estradiol anhydre	<i>Œstrogel</i>	Gel transdermique	60 mg/100 g 0,75 mg/pression
estradiol	<i>System</i>	Disp. transdermique	50 µg/24 heures
<i>Œstroprogestatifs</i>			
SÉQUENTIEL			
estradiol valérate micronisé cyprotérone acétate micronisé	<i>Climène</i>	Comprimé	2 mg/1 mg cp.
estradiol valérate médroxyprogestérone acétate	<i>Divina</i>	Comprimé	2 mg/10 mg
17-β-œstradiol + noréthistérone	<i>Kliogest</i>	Comprimé	2 mg/1 mg
NON SÉQUENTIEL			
17-β-œstradiol + noréthistérone	<i>Trisequens</i>	Comprimé	2 mg/2 mg/2 mg/1 mg

Nous distinguons les antioستéoporotiques spécifiques avec les bisphosphonates, les médicaments modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, le strontium, la parathormone, et encore la calcitonine et les antioستéoporotiques non spécifiques représentés par les suppléments hormonaux ou vitamino-calciques. Les médicaments à base de vitamine D ou de ses dérivés, et à base de calcium éventuellement en association, sont présentés dans les traitements de l'ostéomalacie.

Les antioستéoporotiques fluorés ont été retirés du marché en raison d'un mauvais rapport bénéfice/risque.

Mécanisme d'action

► Antioستéoporotiques spécifiques

La **calcitonine** agit directement sur les ostéoclastes qui présentent de nombreux récepteurs à cette hormone. Ces récepteurs sont probablement couplés à plusieurs protéines G entraînant ainsi une augmentation du calcium cytosolique et de l'AMP cyclique intracellulaire à l'origine d'une rétraction et d'une immobilisation cellulaire.

Les **bisphosphonates** inhibent l'activité de résorption des ostéoclastes sans altérer la formation d'os nouveau par les ostéoblastes (Fleisch, 1993). Ils se fixent préférentiellement aux sites actifs de résorption, sous les ostéoclastes. Au cours de l'acidification par les ostéoclastes de l'interface osseuse, les bisphosphonates sont libérés dans l'espace de résorption. Ils sont alors responsables d'une altération de la morphologie des ostéoclastes avec anomalies du cytosquelette et modification de la bordure plissée. Récemment, il a été montré que les bisphosphonates stimulent l'apoptose des ostéoclastes et par conséquent réduisent leur durée de vie permettant une régulation du processus exagéré de résorption osseuse.

Les **SERM** (abréviation anglo-saxonne : *Selective Estrogen Receptor Modulator*) ou MoSARE (modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes) dont le raloxifène est le seul traitement actuellement disponible ont un mécanisme d'action qui n'est pas encore totalement élucidé. Le raloxifène agit sur les récepteurs œstrogéniques α et β , les complexes ainsi formés modifient la réponse de certains gènes cibles en se liant soit à un élément de réponse spécifique des œstrogènes, soit à un élément de réponse spécifique du raloxifène, soit à d'autres sites génomiques. La diversité de l'expression des 2 types de récepteur œstrogénique, et la variation des facteurs de transcription, expliquent la sélectivité d'action de ces molécules, ayant un effet bénéfique osseux, sans avoir d'effet néfaste ni sur l'endomètre, ni le sein.

La **parathormone** en sécrétion continue augmente la prolifération des cellules ostéoblastiques après activation de la protéine-kinase C (Cummings, 1990). La parathormone 1-34, qui représente la séquence des 34 acides aminés de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine, reproduit les effets de la parathormone, principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Il s'agit de la séquence active de la parathormone humaine qui stimule la formation osseuse par un effet direct sur l'ostéoblaste et augmente l'absorption du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

Le **strontium** sous sa forme ranélate est un ion divalent qui, à l'instar du calcium, présente un fort tropisme osseux. Le strontium s'adsorbe aux cristaux d'hydroxyapatite où il exerce ces effets sur les cellules osseuses. Il permet d'augmenter la densité minérale osseuse, par une diminution de la résorption osseuse en favorisant l'apoptose des ostéoclastes et l'inhibition de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques d'une part, et par une majoration de la formation osseuse en favorisant la synthèse de la matrice protéique de l'os.

► Antiostéoporotiques non spécifiques

La supplémentation hormonale à partir de l'administration d'œstrogène (estradiol, estriol ou estrone) agit par l'intermédiaire de récepteurs sur les ostéoblastes. Elle freine la production de différents facteurs locaux appelés cytokines, principalement l'interleukine 6 (IL-6), également l'Interleukine 1 (IL-1) et le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) qui stimulent l'activité de différenciation des ostéoclastes. Les œstrogènes

permettent ainsi de réduire le nombre des ostéoclastes, mais aussi de freiner leur activité (Lemaire, 1992).

La supplémentation calcique et/ou vitaminique D chez les patients carencés freinent la sécrétion parathyroïdienne. La diminution de la parathormone circulante, par l'intermédiaire d'une cytokine ostéoblastique, réduit le nombre des ostéoclastes et leur activité de résorption.

La parathormone en sécrétion continue augmente la prolifération des cellules ostéoblastiques après activation de la protéine-kinase C et diminue leur activité (Cummings, 1990).

Relation structure-activité

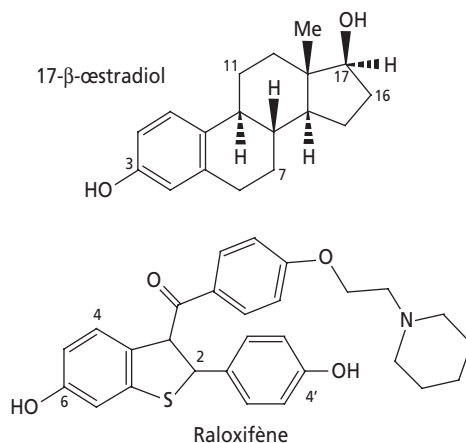
► Antiostéoporotiques spécifiques

Calcitonines. — Ce sont des polypeptides synthétiques constitués de 32 AA reproduisant la séquence de la calcitonine humaine ou salmine. Les propriétés de la calcitonine salmine sont identiques à celles des calcitonines de mammifères avec une activité par milligramme multipliée par 25 à 50 et une durée d'action prolongée.

Bisphosphonates. — Composés chimiques ayant en commun un noyau central P-C-P. Ce sont des dérivés de synthèse des pyrophosphates obtenus par substitution d'un atome de carbone à l'atome d'oxygène. Sur l'atome de carbone central peuvent être greffées deux chaînes latérales qui confèrent aux différents produits leur spécificité d'action biologique et leur caractéristique pharmacocinétique. La présence d'une fonction aminée apporte une plus grande intensité d'action permettant de réduire la dose administrée, mais en contrepartie probablement une moindre biodisponibilité.

MoSARE. — Raloxifène.

Le raloxifène se fixe sur le récepteur œstrogénique, comme le 17- β -œstradiol l'hormone physiologique, ceci bien que leur structure chimique ne soit pas superposable.



L'hydroxyle en position 6 du raloxifène joue un rôle majeur. Il mime l'hydroxyle en position 3 du 17- β -œstradiol, de même pour l'hydroxyle en 4'- et l'hydroxyle en position 17 du 17- β -œstradiol.

Le site de fixation du raloxifène sur le récepteur œstrogénique est le 2-aryl-benzothiophène. Il a été démontré que

la substitution de l'hydroxyle en position 6 du benzothio-phène inhibe la liaison au récepteur œstrogénique et donc l'activité biologique.

Strontium. — Protelos

Composé de 2 atomes de strontium stable et d'une molécule d'acide ranélique, il s'agit du meilleur compromis en termes de poids moléculaire et de pharmacocinétique. Le strontium est adsorbé à la surface du cristal osseux et ne se substitue que faiblement au calcium dans le cristal d'apatite. Le strontium, comme le calcium, interagit avec le récepteur sensible au calcium pour activer des voies de signalisation différentes de celles activées par le calcium.

Pharmacocinétique

► Antiostéoporotiques spécifiques

Calcitonines. — Elles sont administrées par voie parentérale (sous-cutanée, IM, perfusion), le plus souvent par voie sous-cutanée. D'autres modalités (voies intranasale ou intrarectale) sont en cours de développement pour éviter les inconvénients des traitements injectables prolongés.

Le pic plasmatique est obtenu très rapidement : en 20 min avec la calcitonine humaine, en 1 heure avec la calcitonine salmine. La biodisponibilité après voie sous-cutanée est d'environ 70 %.

La demi-vie d'élimination est de l'ordre d'une heure pour la première. Elle est comprise entre 60 à 90 min pour la seconde. La liaison aux protéines plasmatiques est de 30-40 %.

Biphosphonates. — Ils présentent une absorption digestive faible, de l'ordre de 0,5 à 5 %. Pour l'acide alendronique et l'acide résidronique, elle est d'environ 1 % et pour l'acide étidronique, elle est légèrement supérieure de l'ordre de 3 %. Elle est diminuée par l'alimentation, en particulier le calcium. La variabilité interindividuelle est élevée. Cinquante pour cent de la fraction absorbée sont rapidement (24 heures) captés par le tissu osseux, préférentiellement dans les zones de haut remodelage où ils demeurent très longtemps. Cette longue demi-vie osseuse explique l'effet rémanent des bisphosphonates.

La demi-vie des biphosphonates circulants est plus brève, de quelques minutes à quelques heures. La fraction non fixée sur le squelette est excrétée dans les urines sous forme intacte.

Raloxifène. — Il est rapidement absorbé après administration orale (environ 60 %). La biodisponibilité absolue est de 2 % en raison d'un processus de métabolisation pré-systémique (glucuronocouplage). Le raloxifène est largement distribué dans l'organisme, avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (98-99 %). Un cycle entéro-hépatique assure le maintien des concentrations en raloxifène. La demi-vie est d'environ 27 heures. L'excrétion se fait essentiellement dans les fèces ; elle est faible dans les urines (environ 5 %).

Strontium (ranélate). — L'acide ranélique, en raison de sa forte polarité, est très faiblement absorbé, distribué et lié aux protéines plasmatiques, il est rapidement éliminé sous forme inchangée par le rein. En revanche, le strontium pré-

sente une biodisponibilité absolue d'environ 25 % après une dose orale de 2 g de ranélate de strontium. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 5 heures, l'état d'équilibre est obtenu après 2 semaines de traitement. Le strontium possède une forte affinité pour le tissu osseux, la liaison aux protéines plasmatiques est faible (25 %). Le strontium, ion divalent, n'est pas métabolisé. L'excrétion du strontium se fait par voie rénale et gastro-intestinale, la demi-vie effective du strontium est de 60 heures.

Tériparatide. — Le tériparatide administré en sous-cutanée est éliminé par clairance hépatique et rénale. La demi-vie est d'environ 1 heure. La pharmacocinétique n'est pas modifiée en fonction de l'âge.

► Antiostéoporotiques non spécifiques

La supplémentation hormonale est réalisée à partir de dérivés œstrogéniques, essentiellement par voie orale à partir du 17- β -estradiol sous forme anhydre ou micronisée, éventuellement sous sa forme estérifiée (valérate) qui subit une hydrolyse rapide pour libérer le principe actif. La micronisation et l'estérification améliorent l'absorption digestive (60 %). Le principe actif subit un effet de premier passage hépatique. Un premier pic plasmatique est atteint en 3 à 6 heures. Un cycle entéro-hépatique est à l'origine d'une remontée des concentrations plasmatiques après la 6^e heure. La demi-vie d'élimination est de 20 heures environ.

L'administration percutanée de l'estradiol anhydre ou héli-hydraté permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité dépend alors de la surface d'application. Elle présente une forte variabilité interindividuelle et nécessite donc une adaptation posologique en fonction de la symptomatologie clinique.

La supplémentation calcique et/ou vitaminique D utilise essentiellement le carbonate de calcium (500 à 1 000 mg) associé éventuellement à la vitamine D₃ (colécalciférol 400 à 800 UI), administrée sous forme de comprimé effervescent ou de poudre à dissoudre dans l'eau. La présence d'acide citrique lors de la dissolution permet de préparer le citrate de calcium dont la biodisponibilité serait supérieure à celle du carbonate. Plusieurs préparations calciques présentent dans leur composition plusieurs sels de calcium comme le gluconate, le lactate, le chlorure, etc.

MÉDICAMENTS DE L'OSTÉOMALACIE

Les traitements de l'ostéomalacie visent essentiellement à corriger la carence vitaminique D ou les perturbations du métabolisme des phosphates par l'administration de vitamine D ou éventuellement, de ses dérivés hydroxylés.

Classification et mécanisme d'action

Les principaux médicaments actuellement commercialisés en France (Vidal, 2002) sont classés dans le tableau 20.4. La vitamine D est indispensable à l'absorption digestive du calcium et du phosphore, de plus elle favorise la minéralisation du tissu osseux. C'est la forme dihydroxylée après métabolisation rénale et hépatique qui est active (Marie, 1996).

Tableau 20.4. Les médicaments de l'ostéomalacie et des carences vitaminique D et/ou calcique*.

	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Vitamine D₃			
colécalciférol	<i>Adrigil</i>	Solution buvable (gouttes)	100 000 UI/10 mL
	<i>Uvédose</i>	Solution buvable (ampoule)	100 000 UI/amp
	<i>Vitamine D3</i>	Solution buvable ou injectable	200 000 UI/amp
	<i>Colécalciférol Vit D3 Bon</i>	Solution buvable ou injectable	200 000 UI
	<i>Frubiose vit</i>	Solution buvable	1 000 ou 5 000 UI
colécalciférol + calcium	<i>Idéos</i>	Comprimé à croquer	500 mg/400 UI
	<i>Calcidose Vit D</i>	Poudre (susp buvable)	500 mg/400 UI, 1 000 mg/800 UI
	<i>Calciprat D3</i>	Comprimé à sucer	500 mg/400 UI
	<i>Calciprat D3</i>	Comprimé à sucer	1 000 mg/800 UI
	<i>Calpéros D3</i>	Comprimé à sucer	500 mg/400 UI
	<i>Caltrate Vit D3</i>	Comprimé à sucer Comprimé pell sécable	500 mg/400 UI 600 mg/400 UI
	<i>Fixical Vit D3</i>	Comprimé à croquer/sucer Comprimé à sucer	500 mg/400 UI 1 000 mg/800 UI
	<i>Osram Vit D3</i>	Poudre (susp buv)	500 mg/400 UI
colécalciférol + calcium + acide citrique	<i>CacitVit D3</i>	Granulé effervescent (sol buv) Comprimé à croquer/à sucer	1 000 mg/880 UI
Vitamine D₂			
ergocalciférol	<i>Stérogyl</i>	Solution buvable (gouttes)	400 UI/gtte
	<i>Stérogyl 15 « H »</i>	Solution buvable et injectable	600 000 UI/amp
	<i>Stérogyl 15 « A »</i>	Solution buvable	600 UI/amp
	<i>Uvestérol D</i>	Solution buvable (ampoule)	1 500 UI/mL (0,025 µg)
	<i>Zyma D2</i>	Solution buvable (ampoule) Solution buvable (gouttes)	300 000 ou 80 000 UI/amp 100 000 UI/10 mL
Dérivés hydroxylés de la vitamine D₃			
calcifédiol (25-OH colécalciférol)	<i>Dédrogyl</i>	Solution buvable (gouttes)	15 mg/100 mL
alfacalcidiol (1α-OH-colécalciférol)	<i>Un-alfa</i>	Solution injectable Capsule Solution buvable	1 µg/0,5 mL (2 µg/1 mL) 0,25 µg/1 µg 20 µg/10 mL
calcitriol (1,25 di-OH-colécalciférol)	<i>Rocaltrol</i>	Capsule	0,25 µg

* La liste des associations colécalciférol-calcium n'est pas exhaustive en raison des nombreux génériques. Les associations colécalciférol-calcium sont utilisées dans le traitement de l'ostéoporose.

Pharmacocinétique

La vitamine D₂ ou D₃ est absorbée dans l'intestin grêle, rejoignant la circulation par voie lymphatique (chylomicros). Une liaison aux protéines plasmatiques dans le sang assure son transport jusqu'au foie où elle subit une première hydroxylation et jusqu'au rein où elle subit une deuxième hydroxylation.

La vitamine D non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve (tissus adipeux et musculaire). La demi-vie est de l'ordre de quelques jours pour la vitamine D₃ et jusqu'à 40 jours pour la vitamine D₂.

Les formes hydroxylées du colécalciférol court-circuitent partiellement ou en totalité les phases d'hydroxylation. La demi-vie est alors de l'ordre de 20 jours pour le composé monohydroxylé et de 2 à 4 jours pour le composé dihydroxylé.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT ANTIOSTÉOPOROTIQUE

La mise en place d'un traitement antiostéoporotique est plus fréquemment réalisée chez la femme. Il dépendra du type d'ostéoporose et donc de l'âge de la patiente, ainsi que de la sévérité de la perte osseuse. Nous distinguerons de la sorte les traitements préventif et curatif.

Une démarche thérapeutique est également préconisée pour l'ostéoporose masculine, ainsi que pour l'ostéoporose cortisonique.

Traitement préventif

La prévention médicamenteuse de la perte osseuse dans la période postménopausique précoce repose essentiellement sur le traitement hormonal substitutif (œstrogènes) qui prévient la perte osseuse postménopausique au rachis lombaire, à l'avant-bras et au col du fémur. Les doses minimales d'œstrogènes pour freiner la perte osseuse postménopausique sont :

- œstrogènes conjugués équins : 0,625 mg/jour ;
- 17- β -œstradiol :
 - voie orale : 1-2 mg/jour,
 - voie percutanée : 1,5-3 mg/jour,
 - voie transdermique : 50-100 μ g/jour.

Le traitement de choix est le 17- β -œstradiol avec des schémas d'administration adaptés à chaque patiente.

Mis en œuvre le plus tôt possible après la ménopause, le traitement hormonal substitutif évite une perte osseuse annuelle évaluée entre 3 et 5 % au rachis lombaire et diminue de moitié le risque fracturaire. Cependant, il existe une forte variabilité de la dose nécessaire d'une femme à l'autre, ainsi que de la compliance. Il est admis qu'un taux d'œstradiolémie de 50 à 80 pg/mL doit être obtenu. Dans le doute de l'efficacité du traitement, une densitométrie de contrôle doit être proposée après deux ans de traitement. Si les femmes tolèrent mal la dose d'œstrogène nécessaire, une demi-dose associée à du calcium pourra être alors prescrite.

Le traitement œstrogénique doit être poursuivi le plus longtemps possible. Sa durée est au minimum de 5 ans et peut être supérieure à 10 ans. En effet, il s'agit d'un traitement suspensif de la perte osseuse, et avec l'arrêt de la supplémentation, la perte osseuse reprendra à un rythme identique à celui des années qui suivent la ménopause. Il reste efficace après 65 ans, voire 70 ans. Le traitement hormonal est encore efficace s'il est débuté tardivement après la ménopause. Il présentera en outre l'avantage de prévenir les maladies cardiovasculaires de la ménopause en réduisant le cholestérol plasmatique et la fraction liée aux LDL.

L'alendronate, le résidronate, l'ibandronate ont été récemment préconisés dans le traitement préventif de la perte osseuse postménopausique, notamment chez les femmes présentant un risque de développer une ostéoporose. L'édidronate et plus récemment le résidronate sont

également indiqués dans la prévention de la perte osseuse cortico-induite.

Le raloxifène est également indiqué dans la prévention de la perte osseuse postménopausique en réduisant le risque de fracture vertébrale.

Le traitement hormonal substitutif est le traitement de première intention chez la femme récemment ménopausée. En son absence, la présence de facteurs de risque pose le problème d'une alternative thérapeutique avec le raloxifène ou les bisphosphonates.

La prévention de la perte osseuse à la ménopause peut encore reposer sur l'utilisation de la calcitonine administrée par voie sous-cutanée, une dose de 50 UI de calcitonine humaine par semaine paraissant efficace. Cependant, un traitement par la calcitonine injectable semble difficile à proposer à long terme. Seule la calcitonine nasale s'est montrée efficace à la ménopause. Actuellement, elle n'est pas disponible en France.

Nous avons signalé que les œstrogènes restent efficaces jusqu'à 65 ans. Cependant, il arrive de manière fréquente que les femmes ne souhaitent pas commencer une hormonothérapie plusieurs années après la ménopause. D'autres stratégies thérapeutiques sont encore envisagées, en particulier la supplémentation en calcium et en vitamine D. La première est efficace après un délai de 5 ans pour diminuer la perte osseuse à différents sites (Lemaire, 1992), d'autant plus que les apports alimentaires sont faibles. Néanmoins, l'effet antifracturaire du calcium seul n'a pas encore été prouvé. Une dose d'un gramme répartie en deux prises quotidiennes est appropriée. La vitamine D s'est révélée indispensable parce que son insuffisance est fréquente dans les pays occidentaux, notamment chez les sujets de plus de 60 ans. La vitamine D provient en partie d'une synthèse cutanée et l'insuffisance vitaminique est souvent liée à un défaut d'exposition solaire. Pour cette raison, elle est plus fréquemment retrouvée dans le Nord et l'Est, également lorsque les patients sont placés en institution.

Une supplémentation en vitamine D devrait être systématique chez tous les sujets âgés de plus de 70 ans, surtout s'ils vivent en institution. Chez les sujets ostéoporotiques ou ostéopéniques, une carence en vitamine D, en particulier l'hiver, doit être recherchée par un dosage de la 25-OH vitamine D. Une concentration inférieure à 12 ng/mL (méthode avec purification chromatographique) ou à 20 ng/mL (méthode sans purification) impose une supplémentation en vitamine D, à raison de 800 UI/jour. La durée du traitement doit être nécessairement prolongée. Enfin, la prise simultanée de vitamine D₃ et de calcium (800 UI, 1 200 mg par jour) s'est montrée efficace pour réduire, après 2 ans, l'incidence des fractures du col de 30 % (Chapuy, 1992) chez des sujets âgés et placés en institution.

Traitement curatif

Le traitement curatif de l'ostéoporose repose principalement sur l'utilisation des bisphosphonates, du strontium et de la parathormone. En général, l'ostéoporose se manifeste précocement par des tassements vertébraux. Par conséquent le but du traitement est d'éviter la survenue des fractures vertébrales primitives ou supplémentaires.

► **Traitements stimulant la formation osseuse**

Le téraparatide, grâce à une administration quotidienne, permet de réduire significativement l'incidence des fractures vertébrales. La densité minérale osseuse (DMO) est fortement augmentée au niveau du rachis lombaire (9 %) et de la hanche (4 %) après 19 mois de traitement. Chez l'homme, une augmentation de la DMO a aussi été observée après 12 mois de traitement mais sans effet significatif sur le taux des fractures.

► **Traitements inhibant la résorption osseuse**

Les bisphosphonates grâce à l'édidronate (400 mg/jour), à l'alendronate (10 mg/jour), au résidronate (5 mg/jour) et à l'ibandronate (2,5 mg/jour) sont efficaces pour augmenter la densité minérale osseuse aux différents sites (vertèbres lombaires, col du fémur et trochanter). Ils ont démontré un effet antifracturaire chez les femmes ostéoporotiques ayant présenté un tassement vertébral. Cette réduction est de l'ordre de 50 % et s'accompagne également d'une réduction de l'incidence des fractures périphériques. Récemment, il a été montré que le résidronate réduit le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les femmes âgées de plus de 70 ans. L'effet des bisphosphonates ne s'accompagne pas d'une altération de la qualité de l'os aux doses préconisées. Les bisphosphonates, compte tenu de leur efficacité, occupent une place essentielle dans le traitement de la perte osseuse, ceci d'autant plus que plusieurs nouvelles substances sont en développement. Actuellement, les données d'efficacité sont fondées sur des études à trois ans et plus.

Le raloxifène, ainsi que les bisphosphonates, sont le traitement de première intention après la survenue d'une fracture. Cependant le raloxifène n'a pas montré d'effet sur le risque de fracture périphérique.

Enfin, la calcitonine de saumon ou humaine à raison de 100 UI un jour sur deux, associée au calcium, permet un gain de minéralisation osseuse mais aucun effet antifracturaire n'a été démontré. Elle est actuellement très utilisée pour ses effets antalgiques dans le syndrome fracturaire vertébral.

Nous avons schématisé sur la figure 20.1 les principaux critères de choix des antiostéoporotiques.

► **Traitement stimulant la formation osseuse et inhibant la résorption osseuse**

Le ranélate de strontium (2 g/jour) augmente la densité minérale osseuse (attention une majoration d'environ 50 % de la mesure de la DMO par absorptiométrie est observée avec le strontium au rachis lombaire et au col fémoral, et il apporte en outre un effet antifracturaire). Ainsi, il réduit le risque relatif d'une nouvelle fracture vertébrale (environ 40 %) et le risque d'une fracture de hanche (36 %).

TRAITEMENT DE L'OSTÉOMALACIE

La vitamine D et/ou ses dérivés hydroxylés sont utilisés dans la **prévention et le traitement** des ostéomalacies établies.

La prévention au cours des carences d'apport ou du défaut d'absorption intestinale est réalisée par la vitamine D orale (50 à 100 µg/jour ou parfois plus dans les maladies

digestives). La voie IM peut être utilisée mais elle a le désavantage d'une biodisponibilité plus faible. Il est alors préférable de s'adresser aux dérivés hydroxylés (25 à 50 µg/j de calcidiol).

Les troubles hépatiques primitifs (cirrhose) ou secondaires à des inductions enzymatiques (anticonvulsifs) imposent l'utilisation des dérivés hydroxylés.

Quand le trouble d'hydroxylation est rénal, la 1,25-di-OH-vitamine D (calcitriol) doit être administrée.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Quel que soit le traitement proposé, à visée préventive ou curative, sa réelle efficacité ne pourra être jugée que sur l'évolution de la densité minérale osseuse, à distance d'au moins un an après l'introduction du traitement, ceci en raison de la sensibilité de l'absorption biphotonique. Un gain de 3 à 5 % par an avec les **œstrogènes**, les **bisphosphonates**, le **ranélate de strontium** ou le **raloxifène**, voire plus avec la **parathormone** est habituellement observé. Dans le cas contraire, le traitement devra être réévalué, soit par une augmentation de la posologie si elle n'était pas optimale, soit par une compliance accrue. D'autres contrôles sont actuellement proposés à partir de méthodes ultrasoniques non encore complètement validées ou de la mesure de marqueurs biochimiques qui évaluent l'intensité du remodelage osseux. Certains de ces marqueurs, en particulier ceux qui sont le reflet de la résorption osseuse (pyridinolines et molécules associées), sont préconisés dans le suivi des traitements de l'ostéoporose.

En ce qui concerne les **œstrogènes**, l'adaptation de la posologie devra tenir compte des effets cliniques (mastodynie, bouffées de chaleur, nausées, œdèmes, etc.). Le **raloxifène** mais aussi le **strontium** (ranélate) sont associés à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (EVT), identiques à ceux rapportés avec le traitement hormonal substitut. Une interruption de ces traitements est envisagée au cours des situations responsables d'une immobilisation prolongée. La réintroduction du traitement est possible après la reprise de la mobilité.

Les interactions médicamenteuses observées avec les **bisphosphonates** et le **ranélate de strontium** concernent l'absorption digestive. Pour les bisphosphonates, tous les médicaments susceptibles de modifier l'absorption (calcium ; antiacides) sont à éviter. Pour le ranélate de strontium, éviter l'administration simultanée de calcium (ou de produits alimentaires en contenant) en raison de la forte diminution de la biodisponibilité du strontium. La même précaution est observée avec les sels de magnésium ou d'aluminium. De même, puisqu'il s'agit d'un ion divalent, des complexes peuvent se former avec les tétracyclines et les quinolones au niveau intestinal.

SÉVÉRITÉ DE LA PERTE OSSEUSE :

Détermination de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique

Physiopathologies	T-score*	Traitements mis en œuvre
Ostéoporose associée ou non à un tassement vertébral ou une fracture périphérique**	 $< -2,5 \text{ DS}$	Traitement curatif Traitement stimulant de la formation osseuse : tériparatide (parathormone 1-34) Traitement stimulant la formation et inhibant la résorption de l'os : strontium (ramélate) Traitement inhibant la résorption osseuse : (1) biphosphonates (étidronate, alendronate, résidronate, ibandronate) (2) le raloxifène en association avec une supplémentation calcique Calcitonine, associée au calcium
Ostéopénie	 $> -2,5 \text{ DS}$ $< -1 \text{ DS}$	Traitement préventif Traitement hormonal substitutif (β -œstradiol) Alendronate, résidronate, ibandronate en association avec une supplémentation vitamino-calcique
Normal	 $> -1 \text{ DS}$	Prévention de la perte osseuse Apport calcique suffisant : 1 000 mg/j et 1 200 à 1 500 g/j en cas de grossesse, allaitement, ménopause, sujets âgés et apport vitaminique D Supplémentation hormonale (β -œstradiol) chez la femme ménopausée

* T. score : différence, en écart type, entre la valeur mesurée de la DMO et la DMO maximale moyenne du jeune adulte du même sexe.

** Remarque : toute fracture considérée comme ostéoporotique (traumatisme minime ou absent) doit faire prescrire un traitement curatif de l'ostéoporose même si la DMO mesurée par la densitométrie n'atteint pas le seuil de $-2,5 \text{ DS}$.

Figure 20.1. Critères de choix des antiostéoporotiques.

Les interactions médicamenteuses observées avec les œstrogènes sont également d'ordre pharmacocinétique. Elles concernent les médicaments responsables d'une induction des enzymes hépatiques (barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone ou rifampicine) qui altèrent l'action des œstrogènes. L'administration des œstrogènes par voie cutanée permet en théorie d'éviter cette interférence. Au cours de l'association avec la ciclosporine, une augmentation des concentrations circulantes de cette dernière peut être observée en raison d'une diminution de l'élimination hépatique. Le raloxifène ne présente pas d'interaction majeure, excepté avec la colestyramine (ou les résines échangeuses d'anions) qui diminue l'absorption et le cycle entérohépa-

tique du médicament. En cas d'insuffisance hépatique, le raloxifène doit être évité.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Les antiostéoporotiques peuvent être administrés selon trois voies possibles. Le choix de la voie d'administration devrait préserver l'observance thérapeutique.

► Voie parentérale

La voie parentérale sera évitée, surtout pour un traitement à visée préventive. Elle peut être utilisée pour la calcitonine, exclusivement à visée curative et antalgique, dans l'ostéoporose fracturaire (tassements vertébraux).

Elle est surtout utilisée pour la parathormone qui sera injectée en SC (cuisse ou abdomen) chaque jour par la patiente qui aura été préalablement formée. La durée du traitement sera de 18 mois. Elle peut être aussi utilisée pour l'administration de l'ibandronate par voie IV tous les trimestres.

► **Voie orale**

La voie orale est utilisée pour les bisphosphonates, le ranélate de sodium, le raloxifène, la vitamine D et le calcium.

• **Biphosphonates**

Ils sont administrés à raison d'une administration par jour le matin à jeun avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée. L'édidronate doit être administré 2 heures avant le repas avec une boisson non lactée, pendant deux semaines, suivi d'un apport de calcium à dose suffisante (1 000 mg/j) pendant deux mois et demi. La durée du cycle est de trois mois, à renouveler. L'alendronate est administré 30 min avant le petit-déjeuner avec un grand verre d'eau pur minéralisée, les patients ne devant absolument pas s'allonger dans les 30 min après la prise du médicament afin d'éviter les risques d'œsophagite. La très faible biodisponibilité de ces médicaments justifie les précautions strictes de prise en dehors des repas.

Actuellement, des administrations hebdomadaires, voire mensuelles sont proposées (acide ibandronique, comprimé). L'acide alendronique, en association avec la vitamine D (*Fosavance*) est aussi utilisé en administration hebdomadaire.

• **Raloxifène**

Il est administré à la posologie de 1 comprimé à 60 mg par jour. L'administration se fait à n'importe quelle heure de la journée avant, pendant ou après les repas. Chez la femme âgée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

• **Strontium**

il est administré à la posologie de 2 g/jour en une seule prise par voie orale, à distance des repas, de préférence au moment du coucher, 2 heures après le dîner.

• **Vitamine D**

Elle est administrée quotidiennement à partir de gouttes buvables, ou annuellement à partir d'une solution buvable fortement dosée.

• **Calcium**

Il est administré en 1 ou 2 prises quotidiennes à partir de comprimés effervescents, à croquer ou à dissoudre dans l'eau, ou à partir de sachets contenant une poudre à dissoudre ou à diluer dans l'eau. Un fractionnement de la prise de calcium est préconisé pour améliorer sa biodisponibilité, donc son efficacité pour freiner la sécrétion parathyroïdienne. Une prise le soir est particulièrement recommandée dans le but d'écarter le pic de la sécrétion parathyroïdienne nocturne. Récemment, vitamine D et calcium ont été associés dans la même forme galénique pour la prévention des carences vita-

mino-calciques du sujet âgé. Dans tous les cas, lors d'une administration prolongée de vitamine D et/ou de calcium, une surveillance de la calcémie et de la calciurie doit être réalisée.

• **Œstrogènes**

Ils sont administrés de façon continue ou discontinue en association avec un progestatif, soit au cours de la deuxième partie du cycle (hémorragie de privation), soit en continu (sans hémorragie de privation).

► **Voie percutanée**

Elle est actuellement proposée pour les œstrogènes à partir de gel ou de dispositifs transdermiques. Le traitement œstrogénique est ici encore administré, soit de façon discontinue avec un intervalle libre de 2 à 7 jours, soit de façon continue sans arrêt de traitement, le progestatif étant administré dans la dernière partie du cycle. Quel que soit le mode d'administration des traitements œstrogéniques, une surveillance attentive doit être exercée sur les seins (mammographie), l'utérus (frottis) et le métabolisme lipidique. L'application du gel ou du dispositif transdermique est réalisée sur une peau propre au niveau de l'abdomen, cuisses, bras, épaules, etc., à l'exception des seins. Elle se fait le matin ou le soir sans massage pour le gel et deux fois par semaine pour le dispositif. Un séchage de deux minutes est recommandé lors de l'application du gel. Le dispositif ne doit pas être appliqué deux fois de suite au même endroit.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► **Contre-indications**

Les contre-indications des médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie sont présentées dans le tableau 20.5.

► **Interactions médicamenteuses**

Les médicaments de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie ne donnent lieu à aucune interaction médicamenteuse de niveau « contre-indication » ou « association déconseillée ». Cependant, les bisphosphonates administrés par voie orale seront pris à distance des repas et en dehors de toute prise calcique pour éviter une diminution de la résorption digestive en présence de calcium. De même pour le ranélate de strontium, les aliments, le lait et les médicaments à base de calcium peuvent réduire fortement la biodisponibilité. Les hydroxydes d'aluminium et de magnésium diminuent aussi l'absorption du ranélate de strontium. La formation de complexes est également observée au niveau digestif avec les tétracyclines ou les quinolones orales.

Enfin, l'administration de la parathormone (tériparatide), susceptible d'entraîner une hypercalcémie, impose la prudence chez les patientes traitées par les digitaliques.

Tableau 20.5. Contre-indications des médicaments de l'ostéoporose et ostéomalacie.

Médicaments	Contre-indications
calcitonine	Allergie à la calcitonine
biphosphonates	Insuffisances rénales sévères, grossesse et allaitement
acide alendronique acide risédronique, acide ibandronique (VO)	Sténoses œsophagiennes, hypersensibilité, invalidité empêchant de se tenir en position debout 30 min
strontium	Hypersensibilité, insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min)
Parathormone (tériparatide)	Hypersensibilité, hypercalcémie, insuffisance rénale, ATCD irradiation du squelette
œstrogènes	Maladies thromboemboliques, affections cardiovasculaires, cancer mammaire ou endométrial, tumeurs hypophysaires, lupus, porphyries, connectivites, insuffisance rénale, otospongiose, affections hépatiques sévères, antécédents de choléstase, galactorrhée, aménorrhée avec élévation du taux de prolactine, grossesse, allaitement
raloxifène	Insuffisance hépatique
vitamines D	Hypersensibilité, hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, hyperuricémie
calcium	Hypersensibilité, hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, hyperuricémie

Prévention des effets indésirables

► Calcitonine

Hypersensibilité. — C'est une hormone polypeptidique qui peut donner des réactions d'hypersensibilité.

QUE FAIRE ? En cas de survenue, le traitement doit être définitivement interrompu.

Bouffées vasomotrices. — Elles surviennent en général en début de traitement.

QUE FAIRE ? Ces bouffées disparaissent en principe spontanément et n'imposent pas l'arrêt du traitement.

► Biphosphonates

• Acide étidronique, acide risédronique, acide ibandronique

Troubles digestifs. — Des nausées et des diarrhées peuvent survenir et sont dose-dépendantes.

QUE FAIRE ? Une réduction de la posologie peut les faire disparaître.

• Cas particulier de l'acide alendronique

Gastralgies, œsophagites. — L'acide alendronique principalement, mais aussi les autres bisphosphonates, sont susceptibles d'entraîner des érosions œsophagiennes et des ulcères sévères allant jusqu'à des hémorragies et perforations.

QUE FAIRE ? L'acide alendronique (*Fosamax*, *Fosavance*) doit être pris au lever, à jeun avec un grand verre d'eau en position assise ou debout. Le patient doit rester dans cette position pendant au moins une demi-heure sans consommer d'aliments ou d'autres boissons. Les patients doivent être informés qu'il est impératif de consulter en cas de douleurs gastriques sous alendronate.

Ce mode d'application s'applique à tous les bisphosphonates administrés par voie orale.

► Strontium (ranélate)

Événements thromboemboliques veineux. — Une augmentation de l'incidence des EVT incluant les embolies pulmonaires a été observée.

QUE FAIRE ? Une surveillance accrue des patientes à risque d'EVT ou ayant des antécédents d'EVT est préconisée.

► Parathormone (tériparatide) – Vitamine D et calcium

Perturbations métaboliques. — À côté des nombreux effets, notamment digestifs, observés avec la parathormone, une augmentation des concentrations sériques d'acide urique a été aussi rapportée. Cette augmentation de l'acide urique a été aussi observée au cours de la supplémentation vitaminique D et calcique au long cours. L'hyperuricémie observée avec ces médicaments ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises de goutte, de lithiases urinaires ou d'arthralgies (Brazier, 2005).

QUE FAIRE ? Une surveillance biologique est nécessaire.

► Œstrogènes

Une pathologie mammaire constitue une contre-indication fréquente à l'œstrogénothérapie substitutive. En effet, les œstrogènes augmenteraient le risque relatif de cancer du sein, risque qui serait dépendant de la dose et de la durée d'exposition. Les antécédents personnels ou familiaux (mère ou sœur) sont une contre-indication majeure. La surveillance du traitement doit comporter une mammographie tous les deux ans et un examen des seins tous les 6 mois.

L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lors de l'administration des œstrogènes est annulée par l'asso-

ciation avec des progestatifs durant 10 à 12 jours. Le fibrome utérin est une contre-indication relative des œstrogènes. Un examen gynécologique tous les six mois et un frottis tous les ans sont préconisés.

Il n'existe plus de contre-indication métabolique absolue des œstrogènes. Les œstrogènes conjugués et l'œstradiol entraînent une baisse des LDL et une hausse des HDL. Ils sont à l'origine d'une diminution du risque de maladie coronarienne, voire d'accidents vasculaires cérébraux. Cependant, les antécédents d'accident thromboembolique restent une contre-indication relative aux œstrogènes oraux (diminution du taux d'antithrombine III) mais non aux œstrogènes transdermiques.

Lorsque les œstrogènes sont formellement contre-indiqués, une supplémentation vitamino-calcique est utilisée en absence de masse osseuse basse. En cas de présence de masse osseuse basse, un traitement par les bisphosphonates peut être envisagé.

► Raloxifène

Contrairement aux œstrogènes, le raloxifène ne stimule pas la muqueuse endométriale ou le tissu mammaire. Après 3 ans d'utilisation, il n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre ou des ovaires. De même il n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein à récepteurs œstrogéniques négatifs. Cependant, le raloxifène est responsable de bouffées de chaleur, survenant principalement au cours des six premiers mois de traitement, plus rarement au-delà.

CONSEILS AU PATIENT

L'ostéoporose est une « maladie silencieuse », le premier symptôme étant constitué par la fracture. Par conséquent, il est important de pouvoir la dépister précocement pour mettre en place une stratégie thérapeutique appropriée. Le rôle de la prévention est essentiel pour éviter la survenue d'une fragilité osseuse ou pour limiter son aggravation.

Prévention primaire

Elle consiste à informer les patients sur les risques encourus et rappeler les conseils de prévention nutritionnels et d'hygiène de vie.

Conseils nutritionnels. — Ils visent à rappeler l'importance d'un apport calcique suffisant, ceci tout au long de la vie (1 g/jour) et, en particulier, au cours de la crois-

sance, de la grossesse, de la ménopause, et chez le sujet âgé (1 200 à 1 500 mg/jour). L'apport en vitamine D doit être également suffisant grâce, par exemple, à la consommation de poissons gras et l'exposition au soleil.

Hygiène de vie. — Elle repose sur l'activité physique dont les effets bénéfiques sur l'os et le muscle sont reconnus, sur l'éviction ou la réduction de la consommation en alcool et tabac. Enfin, le patient doit être informé du rôle néfaste des régimes amaigrissants, qui, lorsqu'ils sont trop restrictifs, peuvent conduire à une réduction de la masse musculaire et osseuse.

Identification des patients à risque d'ostéoporose

La recherche des facteurs de risque permettra de repérer les personnes susceptibles de souffrir d'ostéoporose. Les fractures, en particulier celles du poignet, survenant dans les années qui suivent la ménopause, sont considérées comme un signe d'alarme et elles doivent conduire à la réalisation d'un bilan d'ostéoporose. Les tassements vertébraux qui constituent une fracture de la vertèbre, peuvent se manifester par une douleur vive ou passer inaperçus. Ils sont à l'origine d'une déformation progressive de la colonne vertébrale.

Enfin, plusieurs facteurs de risque sont actuellement établis. Ils peuvent être recherchés par l'interrogatoire à partir des questions concernant :

- la précocité de la ménopause (45 ans) ;
- les antécédents familiaux d'ostéoporose ;
- la consommation quotidienne de calcium ;
- le mode de vie : exercice physique, consommation en alcool et tabac ;
- la consommation régulière de médicaments tels que les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'héparine, les agonistes de GnRH.

Prévention des complications de l'ostéoporose

Elle consiste chez les patients ostéoporotiques à limiter la survenue d'une fracture par la réduction des chutes, en particulier chez les personnes âgées. Des conseils de bon sens sont utiles, ils concernent la fixation au sol des tapis, le chaussage adéquat, la suppression des obstacles, etc.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Ostéoporose

C'est une maladie multifactorielle qui évolue silencieusement. Elle se traduit par une fragilisation de l'os responsable d'un risque fracturaire accru.

Deux types d'ostéoporose sont reconnus :

- l'ostéoporose de type I ou postménopausique;
- l'ostéoporose de type II ou sénile.

Les antiostéoporotiques sont actifs sur les carences responsables d'une augmentation de la dégradation de l'os : carence hormonale de la ménopause par la **supplémentation œstrogénique**, ou insuffisance vitaminocalcique au cours du vieillissement par des apports suffisants de **vitamine D et/ou calcium**. Ils sont encore actifs par une forte inhibition de l'activité des ostéoclastes grâce à l'administration des bisphosphonates ou du raloxifène.

Les critères de choix varient avec la sévérité de la maladie et avec l'âge du patient ou encore ses facteurs de risque. La **supplémentation hormonale** (17 β -estradiol) est efficace à la ménopause pour freiner la perte osseuse. Elle l'est encore à distance de la ménopause. Lorsque la perte osseuse est avérée, les bisphosphonates, le raloxifène, le strontium constituent le traitement de choix. Lorsqu'il s'agit d'une ostéoporose sévère associée à une ou plusieurs fractures le téraparatide est indiqué.

L'optimisation posologique nécessite la mesure à distance de la densité minérale osseuse pour apprécier l'efficacité du traitement mais aussi la bonne observance. Certains marqueurs biologiques pourraient jouer un rôle utile dans l'évaluation de la réponse au traitement. La posologie de la supplémentation œstrogénique sera modifiée en fonction des signes cliniques.

L'optimisation de l'administration cutanée des œstrogènes et de l'administration orale des bisphosphonates nécessite une information précise. La prévention de l'iatro-pathogénie concerne particulièrement la supplémentation hormonale qui est contre-indiquée dans toute pathologie mammaire.

Ostéomalacie

Elle se caractérise par une accumulation anormale de tissu ostéoïde non calcifié.

La prévention est réalisée par des apports extérieurs suffisants en calcium et en vitamine D. Le traitement fait appel à l'administration de vitamine D (D2 ou D3 en cas de fonctions hépatique et rénale normales; 25 hydroxy-vitamine D en cas d'insuffisance hépatique sévère; 1 hydroxy- ou 1,25 hydroxy-vitamine D en cas d'insuffisance rénale).

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Une femme âgée de 62 ans, très active, se plaint à son médecin traitant de ressentir une douleur lombaire haute la confinant au lit depuis 3 jours. La douleur ne cède pas après une automédication par 3 g de paracétamol quotidiens. La douleur est apparue alors qu'elle se penchait en avant pour brancher un appareil ménager. L'interrogatoire retrouve la notion d'une ménopause précoce et chirurgicale à l'âge de 41 ans. Un traitement hormonal substitutif (THS) associant un œstrogène et un progestatif a été suivi correctement pendant deux ans, puis arrêté par la patiente à cause d'une prise de poids excessive qu'elle a attribuée au traitement. Le THS a été relayé par l'association d'un gramme de calcium et de 800 UI de vitamine D₃ par jour. Les apports calciques alimentaires de la patiente sont évalués à 1 500 mg par jour. L'examen clinique ne retrouve pas d'anomalie neurologique. Les radiographies objectivent une fracture-tassement cunéiforme apparemment bénin de la vertèbre L1. Le bilan biologique ne retrouve pas de syndrome inflammatoire.

QUESTIONS

- La prise en charge thérapeutique de la patiente dans les années qui ont suivi son intervention chirurgicale de castration semble-t-elle correcte?**
- Pour répondre à cette nécessité de la prise en charge précoce de cette patiente, parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) de ces attitudes vous semble(nt) justifiée(s)?**
 - La supplémentation calcique.
 - La supplémentation vitaminique D.
 - La supplémentation hormonale.
 - Un traitement par le raloxifène.
 - Un traitement par les bisphosphonates.
- Parmi les propositions suivantes concernant la prise en charge de la fracture-tassement vertébrale de la patiente, la ou les quelles sont correctes?**
 - Une densitométrie.
 - Un traitement antalgique par le port d'un corset rigide moulé.
 - Un traitement par le raloxifène.
 - Un traitement par les bisphosphonates.
 - Un traitement par le téraparatide.

RÉPONSES

- Cette patiente a subi une ménopause précoce qui justifie une prise en charge thérapeutique pour éviter une fragilisation osseuse et donc un risque de fracture.
- Les apports calciques et vitaminiques D sont éventuellement conseillés chez la femme après la ménopause. Une ration calcique de 1 500 mg est recommandée chez la femme ménopausée. Une supplémentation vitaminique D est également utile, en particulier l'hiver pour éviter la survenue d'une insuffisance en 25-OH vitamine D, forme de réserve de la vitamine D, notamment chez les patients peu exposés aux rayons solaires. La supplémentation vitamino-calcique chez cette patiente ne se justifie pas dans la mesure où sa ration alimentaire calcique est suffisante, et peu exposée au risque d'insuffisance vitaminique D.
 - La supplémentation hormonale est, compte tenu de l'âge de la patiente et l'absence de facteurs de risque, l'attitude appropriée. Cependant, la durée de 2 ans est très insuffisante pour obtenir un effet favorable sur l'os.
 - Les traitements curateurs par le raloxifène, les bisphosphonates ne se justifient pas chez la femme après la ménopause, en dehors d'une fracture spontanée, ou d'une masse osseuse basse mesurée par densitométrie.
 - La survenue d'une fracture, d'un tassement vertébral chez une femme ménopausée est l'une des complications fracturaires typiques de l'ostéoporose et elle nécessite un traitement curatif.
 - L'évaluation de la masse osseuse par densitométrie permet de déterminer la sévérité de la maladie. Elle sera utile secondairement pour apprécier l'efficacité du traitement.
 - Un traitement antalgique par une contention lombaire peut également être envisagé si le tassement est très douloureux.
 - Le traitement par le raloxifène est efficace sur les fractures-tassement vertébrales (en revanche pas sur les fractures périphériques), il est donc indiqué dans cette situation.
 - Le traitement par les bisphosphonates est préconisé en cas de fractures vertébrales ostéoporotiques (au même titre que le raloxifène ou le ranélate de strontium), en associant les précautions qui permettent d'éviter les œsophagites ou les gastralgies, et qui permettent d'optimiser leur biodisponibilité. Ils sont administrés toutes les semaines, mois ou trimestres.
 - Enfin, la parathormone, en fonction de la densitométrie, peut être proposée compte tenu du risque de nouvelles fractures vertébrales. Cependant, elle n'est remboursée qu'à partir de deux fractures vertébrales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BLACK D.M., CUMMINGS S.R. — Essai randomisé de l'effet de l'alendronate sur le risque de fracture chez les femmes présentant des fractures vertébrales. *The Lancet*, 1996, 348, 1535-41.
- BRAZIER M. — Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium+vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency : results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin. Ther.*, 2005, 27 (12), 1885-1893.
- CHAPUY M.C., ARLOT M.E. *et al.* — Vitamine D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1637-1642.
- CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. — Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 1993, 94, 646-650.
- CUMMINGS R.F. — Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence. *Calcif. Tiss. Int.* 1990, 47, 194-201.
- CUMMINGS S. *et al.* — The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA*, 1999, 281 (23), 2189-98.
- DE VERNEJOUL M.-C. — Prévention et traitement de l'ostéoporose primitive. In : Thomas Bardin et Daniel Kuntz, *Thérapeutique Rhumatologique*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1995, 17, 205-217.
- DE VERNEJOUL M.-C., MARIE P.-J. — Les cellules osseuses et le remodelage osseux. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1993, 9, 1192-1203.
- ETTINGER B. *et al.* — Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*, 1999, 282 (7), 637-645.
- FLEISCH H. — New bisphosphonates in osteoporosis. *Ostéoporosis Int.*, 1993, 2 (suppl.), S15-S22.
- HARRIS S.T., WATTS N.B. — Effects of Risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized, controlled trial. *JAMA*, 1999, 282, 1344-1352.
- LEMAIRE V., TUBIANA M. — Œstrogènes et ostéoporose : avantages et inconvénients. *Actualités rhumatologiques*. Expansion scientifique française, 1992, 147-157.
- MARIE P., MIRAVET L. — Ostéomalacies. In : D Kuntz., *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, 1996, 218-229.
- REGINSTER J.Y., MINNE H.W. — Étude randomisée des effets du traitement par le résidronate sur les fractures vertébrales chez les femmes présentant une ostéoporose postménopausique avérée. *Osteoporos. Int.*, 2000, 11, 83-91.
- RIGGS B.L., MELTON L.J. — Involutional osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314 (26), 1676-1686.
- ROUX S. — LE SYSTÈME RANKL-RANK ET OSTÉOPROTÉGÉ-
RINE. *RÉFLEXIONS RHUMATOLOGIQUES*. 2003, 57 (7).

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	418
Physiopathologie	418
Médicaments utilisés	418
Classification des médicaments	418
Mécanisme d'action	419
Relation structure-activité	422
Pharmacocinétique	422
Critères de choix thérapeutique	423
Chez l'adulte	423
Traitement du diabète de type 1	423
Traitement du diabète de type 2	423
Chez l'enfant	426
Chez la femme enceinte	426
Chez la personne âgée	426
Optimisation thérapeutique	427
Optimisation posologique	427
Posologies et plan de prises	427
Adaptation posologique	427
Optimisation de l'administration	429
Modes d'administration	429
Mélanges d'insulines	431
Incompatibilités physico-chimiques	431
Prévention de l'iatropathologie	431
Prévention des risques majeurs	431
Prévention des effets indésirables	431
Conseils au patient	433
Surveillance du diabète	433
Informations sur la thérapeutique et son administration	436
Conseils en termes d'hygiène de vie	436
CE QU'IL FAUT RETENIR	437
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	438
Références bibliographiques	441

21

Traitement du diabète sucré

Chapitre révisé pour cette édition par :

Valérie Sautou-Miranda

*Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux,
maître de conférences, pharmacie clinique*

Jean Chopineau

*Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux,
chef de service, professeur, pharmacie clinique*

Frédéric Somda

*Médecin chef de clinique,
assistant des universités endocrinologie,
diabète et maladies métaboliques*

Igor Tauveron

*Médecin praticien hospitalier,
professeur d'endocrinologie,
diabète et maladies métaboliques*

Clermont-Ferrand, France

Chapitre initialement rédigé par :

Valérie Sautou-Miranda

Jean Chopineau

Isabelle Girard-Tournilhac

Médecin nutritionniste

CHU de Clermont-Ferrand, France

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Le diabète sucré se définit par une l'hyperglycémie chronique résultant de la sécrétion diminuée d'insuline et/ou de la diminution de son efficacité. Dans l'immense majorité des cas, sa cause reste inconnue, conséquence de prédispositions génétiques et de facteurs liés à l'environnement. Outre les diabètes secondaires d'étiologie connue, on distingue essentiellement deux types de diabète sucré :

- le diabète de type 1 (anciennement dénommé diabète insulino-dépendant) : il résulte d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans. Il survient essentiellement avant 20 ans et est caractérisé par son début clinique brutal. Il entraîne une carence insulinaire majeure, ce qui explique sa tendance à l'acidocétose (le glucose ne peut plus servir de combustible cellulaire et l'organisme mobilise une quantité accrue d'acides gras, d'où l'augmentation des taux sanguins des acides gras et de leurs métabolites, les corps cétoniques) ;
- le diabète de type 2 (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant) : il survient essentiellement après 40 ans. Il associe une insulino-résistance et une insulino-pénie. La glycémie reste normale tant que les cellules β des îlots de Langerhans sont capables de faire face aux besoins accrus d'insuline. Mais après plusieurs années d'hyperinsulinisme, les cellules β défont, une insulino-pénie apparaît et la glycémie augmente. Étant donnée la physiopathologie du diabète de type 2, le début de la maladie est insidieux et le diagnostic se fait souvent lors d'une complication ou d'un dépistage. Les principaux facteurs cliniques d'insulino-résistance sont l'obésité, la répartition androïde des graisses, la sédentarité, l'âge et les facteurs génétiques.

► Clinique

Polyurie, polydipsie, polyphagie et perte de poids sont les signes cliniques évocateurs d'une hyperglycémie franche et sont souvent révélateurs d'un diabète de type 1. Mais cette hyperglycémie n'est pas toujours symptomatique et un diabète peut se révéler par ses complications dégénératives (ce qui est souvent le cas du diabète de type 2) et métaboliques.

Complications métaboliques. — Elles peuvent être de type :

- acidocétose qui complique surtout le diabète de type 1 ;
- coma hyperosmolaire qui complique le diabète de type 2 chez les personnes âgées. Il survient à l'occasion d'une hyperglycémie suffisante pour entraîner une déshydratation. C'est une complication relativement exceptionnelle.

Complications dégénératives. — L'hyperglycémie provoque à long terme des détériorations fonctionnelles des reins, des nerfs périphériques et de la rétine, d'où les risques de néphropathies, neuropathies et rétinopathies. L'athérosclérose coronarienne et l'artérite des membres inférieurs (essentiellement distale) sont également plus

fréquentes chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Elles apparaissent de plus à un âge plus précoce.

Le déséquilibre du diabète favorise les infections. Les infections sont particulièrement redoutables au niveau du pied car les portes d'entrée des germes sont fréquentes et peuvent conduire au mal perforant plantaire, à une gangrène puis une amputation. Les infections urinaires sont relativement fréquentes et souvent asymptomatiques. Les infections sont responsables de décompensations diabétiques.

► Critères diagnostiques du diabète

Ils ont été réévalués en 1997 par les experts de l'OMS (*The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 1997). Une personne est considérée comme diabétique si elle présente un des éléments suivants :

- présence des signes cliniques du diabète et glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) ;
- glycémie à jeun (8 heures de jeûne ou plus) supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L). Cette valeur est à confirmer par une 2^e mesure un autre jour ;
- glycémie 2 heures après 75 g de glucose *per os* supérieure ou égale à 2 g/L (la pratique de l'hyperglycémie provoquée par voie orale n'est cependant pas recommandée).

MÉDICAMENTS UTILISÉS

L'objectif prioritaire du traitement consiste à maintenir la glycémie autour de sa valeur normale. La thérapeutique vise à prévenir l'hyperglycémie symptomatique et les complications métaboliques (acidocétose, voire coma hyperosmolaire) tout en minimisant les risques d'hypoglycémie. Les médicaments utilisés visent :

- à compenser la carence en insuline observée dans le diabète de type 1 (insulines et analogues) ;
- à limiter le phénomène d'insulino-résistance suivi de l'insulino-pénie dans le diabète de type 2 : seuls les antidiabétiques oraux seront traités dans ce chapitre. Mais, **le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle complexe nécessitant la correction des facteurs de risque de micro et macroangiopathies.** Celle-ci peut nécessiter l'utilisation d'autres médicaments (antihypertenseurs, fibrates, statines, etc.) qui sont abordés dans les chapitres correspondant aux pathologies concernées.

Classification des médicaments

Les différents médicaments utilisés dans la thérapeutique antidiabétique sont d'une part les insulines et analogues, d'autre part les antidiabétiques oraux, groupe constitué par les biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les glitazones, et les inhibiteurs des α -glucosidases. Les différentes spécialités commercialisées en France sont classées dans les tableaux 21.1 à 21.9. Nous n'avons pas encore intégré les analogues de la GLP1 et des inhibiteurs de la DPP4, médicaments prochainement disponibles sur le marché français dont la place dans l'arsenal thérapeutique est encore mal définie.

Tableau 21.1. Insulines et analogues d'insulines rapides.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
insuline à séquence humaine	<i>Actrapid</i>	Solution injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Actrapid Penfill</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Insuman rapid</i>	Solution injectable (5 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman rapid optiset</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman infusat</i>	Cartouches de 3,15 mL pour pompes	100 UI/mL
	<i>Umuline rapide</i>	Solution injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Umuline rapide</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
analogue de l'insuline	<i>Apidra (Insuline Glulisine)</i>	Solution injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Apidra (Insuline Glulisine)</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Humalog (insuline Lispro)</i>	Solution injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Apridra Solostar (Insuline Glulisine)</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Humalog (insuline Lispro)</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Humalog Pen (Insuline Lispro)</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Novorapid (Insuline Aspartate)</i>	Solution injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Novorapid Penfill (Insuline Aspartate)</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Novorapid Flexpen (Insuline Aspartate)</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL

Mécanisme d'action

► Insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante. Elle agit sur le métabolisme glucidique (augmente la captation du glucose par les cellules adipeuses et musculaires, diminue la glycogénolyse et la néoglucogenèse), lipidique (augmente la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux, diminue la lipolyse) et protéique (augmente la synthèse des protéines *in vitro*, facilite le transport et augmente la captation cellulaire des acides aminés). L'insuline favorise également la pénétration intracellulaire du potassium.

► Antidiabétiques oraux

Biguanides. — La metformine ne modifie pas l'insulino-sécrétion. Elle agit uniquement au niveau extrapancréatique en améliorant la sensibilité des tissus cibles (muscles, foie) à l'insuline et en augmentant ainsi l'utilisation périphérique du glucose. Elle ne présente donc pas d'effet réellement hypoglycémiant mais évite l'apparition d'une hyperglycémie. Elle permet une diminution de la production hépatique de glucose et un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose. La metformine présente également un effet hypotriglycéridémiant.

Sulfamides hypoglycémisants. — Ils présentent une action hypoglycémisante par effet pancréatique (augmentation de la sécrétion d'insuline basale, surtout celle induite par le glucose et les acides aminés) et accessoire-

ment par effet extrapancréatique (potentialisation de l'insuline au niveau du transport, de l'oxydation et du stockage du glucose). Les sulfamides hypoglycémisants diminueraient également la production hépatique du glucose principalement en freinant la néoglucogenèse.

Glinides. — Leur mécanisme d'action s'apparente à celui des sulfamides hypoglycémisants. Le répaglinide stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas par l'intermédiaire des canaux potassiques ATP dépendants des cellules β , à partir d'une protéine cible (différente de celle des autres sécrétagogues). Contrairement aux sulfamides hypoglycémisants, il préserve entre autre la biosynthèse d'insuline par les cellules pancréatiques.

Glitazones. — Ce sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ . Au même titre que la metformine, elles ne sont pas insulinosécrétrices. Elles réduisent l'insulino-résistance et freinent la cinétique de réduction de l'insulino-sécrétion. En augmentant la sensibilité à l'insuline du muscle, du foie et des adipocytes, elles entraînent une amélioration de l'homéostasie glucidique. Elles ont également une action favorable sur le métabolisme des lipides en provoquant une hausse du cholestérol HDL et une réduction des triglycérides.

Inhibiteurs des α -glucosidases. — Ils inhibent de façon réversible les α -glucosidases intestinales, enzymes hydrolysant les polysaccharides en monosaccharides absorbables, retardant ainsi l'absorption des glucides alimentaires. Ceci a pour conséquence une réduction de l'hyperglycémie postprandiale.

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

Tableau 21. 2. Insulines intermédiaires et mélanges d'insulines rapides et intermédiaires*.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
insuline à séquence humaine	<i>Insulatard NPH</i>	Suspension injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Insulatard NPH Penfill</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Insulatard NPH Flexpen</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Insulatard NPH InnoLet</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Basal</i>	Suspension injectable (5 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Basal Optiset</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Comb 15*</i>	Suspension injectable (5 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Comb 15* Optiset</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Comb 25*</i>	Suspension injectable (5 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Comb 25* Optiset</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Comb 50*</i>	Suspension injectable (5 mL)	100 UI/mL
	<i>Insuman Comb 50* Optiset</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Mixtard 30*</i>	Suspension injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Umluline Profil 30*</i>	Suspension injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Umluline Profil 30*</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Umluline Profil 30 Pen</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Umluline NPH</i>	Suspension injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Umluline NPH</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Umluline NPH Pen</i>	Stylo jetable prérempli (3 mL)	100 UI/mL
analogues de l'insuline	<i>Humalog Mix 25*</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Humalog Mix Pen 25*</i>	Stylo prérempli jetable (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Humalog Mix 50*</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Humalog Mix Pen 50*</i>	Stylo prérempli jetable (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Novomix 30 Penfill*</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Novomix 30 Flexpen*</i>	Stylo prérempli jetable (3 mL)	100 UI/mL

Tableau 21.3. Insulines lentes.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
analogues de l'insuline	<i>Lantus</i>	Suspension injectable (10 mL)	100 UI/mL
	<i>Lantus pour Opticlik</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Lantus Solostar</i>	Stylo prérempli jetable (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Levemir Penfill</i>	Cartouche de 3 mL pour stylos	100 UI/mL
	<i>Levemir Flexpen</i>	Stylo prérempli jetable (3 mL)	100 UI/mL
	<i>Levemir Innolet</i>	Stylo prérempli jetable (3 mL)	100 UI/mL

Tableau 21.4. Biguanides.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
metformine	<i>Glucophage 500, 850 et 1 000 mg</i>	Comprimé pelliculé	390, 663 et 780 mg
	<i>Merformine « génériques » 500, 850 et 1 000 mg</i>	Comprimé pelliculé	390, 663 et 780 mg
	<i>Diabamyl 850 mg</i>	Comprimé pelliculé	663 mg
	<i>Stagid 700 mg</i>	Comprimé sécable	280 mg

Tableau 21.5. Sulfamides hypoglycémiants.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
carbutamide	<i>Glucidoral</i>	Comprimé sécable	500 mg
glibenclamide	<i>Daonil</i>	Comprimé sécable	5 mg
	<i>Hémidaonil</i>	Comprimé sécable	2,5 mg
	<i>Daonil faible</i>	Comprimé sécable	1,25 mg
	<i>Euglucan</i>	Comprimé sécable	5 mg
	<i>Miglucan</i>	Comprimé sécable	2,5 mg
glipizide	<i>Glibénèse</i>	Comprimé sécable	5 mg
	<i>Glipizide Merck</i>	Comprimé sécable	5 mg
	<i>Minidiab</i>	Comprimé sécable	5 mg
	<i>Ozidia</i>	Comprimé osmotique	5, 10 mg
glibornuride	<i>Glutril</i>	Comprimé sécable	25 mg
gliclazide	<i>Diamicron</i>	Comprimé sécable	80 mg
	<i>Diamicron LP 30 mg</i>	Comprimé à libération prolongée	30 mg
	<i>Gliclazide génériques</i>	Comprimé sécable	80 mg
glimépiride	<i>Amarel</i>	Comprimé	1, 2, 3 et 4 mg
	<i>Glimépiride génériques</i>	Comprimé	1, 2, 3 et 4 mg

Tableau 21.6. Inhibiteurs des α -glucosidases.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
acarbose	<i>Glucor</i>	Comprimé	50 et 100 mg
miglitol	<i>Diastabol</i>	Comprimé	50 et 100 mg

Tableau 21.7. Glinides.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
répaglinide	<i>Novonorm</i>	Comprimé	0,5, 1 et 2 mg

Tableau 21.8. Glitazones.

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosage
pioglitazone	<i>Actos</i>	Comprimé	15 et 30 mg
rosiglitazone	<i>Avandia</i>	Comprimé	2,4 et 8 mg

Tableau 21.9. Associations d'antidiabétiques oraux.

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosage
metformine + rosiglitazone	<i>Avandamet</i>	Comprimé pelliculé	500 mg + 1 ou 2 mg 1 000 mg + 2 ou 4 mg
metformine + glibenclamide	<i>Glucovance</i>	Comprimé pelliculé	500 mg + 2,5 ou 5 mg

Relation structure-activité

Insulines. — L'insuline est un polypeptide physiologique se composant de deux chaînes principales A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) reliées entre elles par deux ponts disulfures.

Initialement obtenue par extraction de broyats de pancréas d'animaux (porc, bœuf), l'insuline a secondairement été purifiée sur colonne puis obtenue par génie génétique. Cette insuline a une structure d'insuline humaine.

Les analogues rapides de l'insuline présentent des modifications de certains acides aminés de la chaîne polypeptidique de la molécule d'insuline dans le but de diminuer le délai d'action de celle-ci. En effet les insulines *in vitro* s'agglomèrent sous forme d'hexamères et ne se transforment que progressivement dans le tissu sous-cutané en monomères absorbables. Les analogues rapides ne s'agglomèrent pas et sont donc absorbés plus rapidement. Les analogues lents sont modifiés afin de stabiliser les hexamères d'insuline et augmenter ainsi le délai et la durée d'action de l'insuline.

Biguanides. — Ce sont des dérivés de la guanidine. Le radical guanidine déplace le calcium (et les cations bivalents) de ses liaisons avec les membranes plasmiques et mitochondriales. Cette action sur le calcium expliquerait certains effets biologiques dont l'augmentation de l'action de l'insuline sur le foie, étroitement corrélée aux flux ioniques transmembranaires.

Sulfamides hypoglycémiantes. — Ce sont des aryl-sulfonylurées substituées présentant une grande homogénéité structurale. La structure chimique de base responsable de l'effet hypoglycémiant est l'aryl-sulfonylurée. Les groupements interviennent sur la lipophilie de la molécule, déterminent sa puissance et sa durée d'action.

Glinides. — Le répaglinide est un dérivé de l'acide benzoïque présentant une affinité spécifique pour une protéine cible des cellules β du pancréas. L'énantiomère S constitue la forme pharmacologiquement active.

Glitazones. — Ce sont des thiazolidinediones, molécules présentant une forte affinité pour les récepteurs PPAR γ .

Inhibiteurs des α -glucosidases. — Ce sont des pseudo-oligosaccharides caractérisés par une structure appelée acarviosine à laquelle est rattaché de part et d'autre un nombre variable de résidus glucose. Ils agissent par fixation sur le site actif des α -glucosidases par liaison CN entre acarviosine et α -glucosidase.

Pharmacocinétique

► Insulines

Résorption. Durée d'action. — L'insuline étant détruite par les enzymes protéolytiques des sucs digestifs, elle doit être administrée par voie parentérale. La voie IV est réservée au traitement des urgences métaboliques ; l'action hypoglycémiant débute en 5 min environ et prend effet en moins d'une heure. Par voie sous-cutanée, les délais et durées

d'action sont fonction des préparations galéniques mais également de facteurs comme : l'épaisseur du tissu cutané, le lieu d'injection, etc. Pour limiter les inconvénients liés à ces facteurs, différents conseils pourront être donnés aux diabétiques (voir « Optimisation de l'administration », p. 429).

La mise sur le marché d'analogues de l'insuline a permis de modifier les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline. Les analogues rapides permettent l'obtention d'un pic d'action plus précoce et plus intense que les insulines humaines d'action rapide. L'avantage de ces analogues de l'insuline est de pouvoir les administrer juste avant le repas, de réduire les excursions glycémiques postprandiales et de diminuer les épisodes d'hypoglycémie postprandiale tardive. Les analogues d'action prolongée contribuent à limiter de façon significative la variabilité cinétique observée avec les insulines protaminées NPH : ils présentent une durée d'action plus longue et un profil pharmacocinétique plus régulier (il n'y a pas de pic plasmatique) permettant de limiter le risque d'hypoglycémie nocturne.

Les insulines sont réparties schématiquement en 3 groupes en fonction de leur durée d'action :

- les insulines rapides : les insulines humaines présentent un délai d'action d'environ 30 min et une durée d'action d'environ 6 heures ; les analogues de l'insuline agissent en 10 à 15 min et leur action se maintient 3 à 5 heures ;
- les insulines protaminées d'action intermédiaire ont un délai d'action moyen d'une heure et une durée d'action moyenne de 12 heures ;
- les insulines lentes sont maintenant exclusivement des analogues de l'insuline. L'insuline glargine a un délai d'action d'environ 24 heures. L'insuline détémir a une durée d'action variable en fonction de la dose administrée (12 heures à 0,2 UI/kg à 20 heures à 0,4 UI/kg).

Métabolisme. — L'insuline est dégradée essentiellement au niveau du foie, du rein et du muscle par la glutathion synthétase en métabolites inactifs.

► Biguanides

La metformine présente une résorption digestive correcte. Elle n'est pas métabolisée et la forme active est éliminée dans les urines. Sa demi-vie est de 3 heures environ, d'où l'intérêt de formes retard.

► Sulfamides hypoglycémiantes

Ces médicaments sont bien absorbés par voie orale. Ils présentent une demi-vie variable selon les produits (de 3 à 7 heures pour le glipizide à environ 45 heures pour le carbutamide). Il en est de même pour leur métabolisme. Ils ont la particularité d'être fortement liés aux protéines plasmatiques d'où la nécessité d'être vigilant vis-à-vis des interactions médicamenteuses. L'élimination est urinaire. Ils passent à travers le placenta

► Glinides

L'absorption intestinale du répaglinide est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure suivant son administration. Le répaglinide

présente une biodisponibilité de 63 %, un faible volume de distribution. Sa fixation aux protéines plasmatiques est élevée (98 %). Le répaglinide est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP 3A4 mais surtout 2C8) et connaît une élimination principalement biliaire sous forme de métabolites inactifs. Sa demi-vie d'élimination est courte, d'environ 1 heure.

► Glitazones

Leur absorption par voie orale est rapide et quasiment totale. Le pic plasmatique est obtenu en 1 heure (pour la rosiglitazone) à 2 heures (pour la pioglitazone). Ces médicaments présentent une très forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99 %) et subissent un métabolisme hépatique. La rosiglitazone est transformée en un dérivé hydroxylé dont l'activité n'a pas encore été démontrée. Son élimination est principalement urinaire (75 %) sous forme glycuconjuguée. La pioglitazone est très fortement métabolisée par le cytochrome P450 (isoformes 3A4 et 2C6) : les principaux métabolites (III et IV) contribuent à l'efficacité de la molécule. L'élimination est essentiellement fécale (55 %) et secondairement urinaire (45 %).

► Inhibiteurs des α -glucosidases

L'acarbose présente une résorption digestive minime, une fixation faible aux protéines plasmatiques. Il est dégradé au niveau intestinal et est éliminé sous forme de métabolite inactif par voie fécale et urinaire. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures. Le miglitol est bien absorbé par voie orale, sa fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. Il est éliminé sous forme inchangée presque exclusivement par voie rénale. Sa demi-vie est de 2 à 3 heures.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

CHEZ L'ADULTE

Traitement du diabète de type 1

L'insulinothérapie est adaptée à chaque malade. L'objectif du traitement est essentiellement d'obtenir un équilibre glycémique correct (hémoglobine glyquée HbA1c à 7 %, Ceci permet de prévenir la microangiopathie des diabétiques ayant une espérance de vie supérieure à 15 ans. Quelques principes d'insulinothérapie permettent d'amener le malade vers cet objectif glycémique :

- le traitement doit comporter plusieurs administrations d'insulines permettant de couvrir l'ensemble du nyctémère en respectant les variations glycémiques physiologiques. Afin de se rapprocher du profil insulinique physiologique, de nombreux diabétologues préconisent le schéma d'insulinothérapie dit « basal bolus », soit 1 à 2 injections d'insuline retard (analogues à longue durée d'action ou NPH) censées couvrir les

besoins de base et 3 injections d'insuline rapide permettant de gérer les hyperglycémies postprandiales. Ceci correspond en fait à des schémas à 3 ou 4 injections d'insulines par jour en utilisant des mélanges d'insulines (figure 21.1). Le mode d'administration de l'insuline par pompe permet également de se rapprocher du profil insulinique physiologique en remplaçant le bolus sous-cutané d'insuline retard par une perfusion continue d'insuline rapide de résorption plus régulière ;

- il est important d'insister sur la régulation glycémique nocturne particulièrement difficile à gérer. L'objectif est d'obtenir au moins 5 jours sur 7 une glycémie au réveil < 1,2 g/L sans hypoglycémie nocturne. Pour ce faire, il convient parfois de retarder l'injection d'insuline retard du dîner au coucher, à 22 h et même 23 h. L'utilisation des analogues lents de l'insuline permet, du fait de leur profil pharmacocinétique, de limiter les hypoglycémies nocturnes ;
- le diabétique doit effectuer une autodétermination glycémique avant chaque injection afin de pouvoir réaliser un éventuel correctif des doses d'insuline d'action rapide (1 à 2 unités d'insuline), voire des délais entre injection d'insuline et début des repas.

Malgré la prise en considération de ces principes de base, le risque hypoglycémique reste toujours présent et le diabétique devra apprendre à le gérer.

En cas de microangiopathie débutante, de neuropathie douloureuse évolutive, d'infection (notamment d'ulcérations du pied), les objectifs glycémiques sont plus stricts et le malade devra donc multiplier les autocontrôles glycémiques (avant et après chaque repas ainsi qu'au coucher) afin d'adapter l'insulinothérapie de façon immédiate.

En cas de complications de microangiopathie avancées, elles deviennent alors irréversibles malgré un parfait équilibre glycémique. Par conséquent, le maintien d'un équilibre glycémique correct avec une insulinothérapie « basal bolus » reste suffisant.

Chez les personnes ayant une espérance de vie limitée, on se contente d'une insulinothérapie de confort (« Traitement du diabète de la personne âgée », p. 426).

L'insulinothérapie doit toujours être associée à une alimentation équilibrée. Dans le cadre du diabète de type 1, le régime préconisé est normocalorique équilibré (55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protéides). La fragmentation des apports glucidiques est essentielle (répartition des apports en 3 repas essentiels avec des collations variables, jusqu'à 3 par jour). L'apport lipidique se fera selon une répartition équilibrée des graisses polyinsaturées, mono-insaturées et saturées et un contenu en cholestérol alimentaire inférieur à 300 mg/jour.

Traitement du diabète de type 2

La Haute autorité de santé (HAS, 2006) a réactualisé les recommandations de l'Afsaps (1999) et de l'Anaes (2000) suite à la mise sur le marché des glitazones et surtout

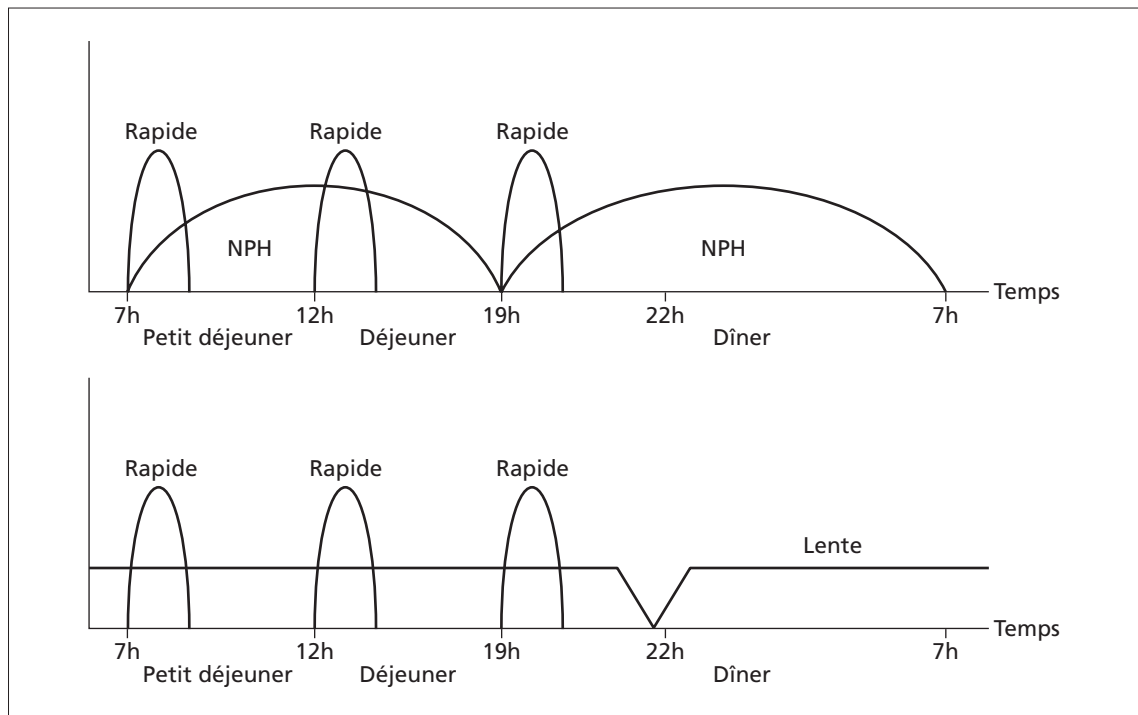


Figure 21.1. Exemples de schémas d'insulinothérapie optimisée.

des glitazones. Les principaux messages de ces recommandations sont les suivants :

- la diététique est le premier geste thérapeutique ;
- en cas d'échec, une monothérapie par antidiabétique oral sera instaurée ;
- les associations (bithérapie puis éventuellement trithérapie) feront suite à la monothérapie en cas d'échec de celle-ci ;
- la place de l'insulinothérapie n'est pas encore parfaitement définie mais il semble qu'il ne faille pas retarder l'introduction de l'insuline en cas d'échec des associations d'antidiabétiques oraux.

La diététique est le premier geste thérapeutique du diabète de type 2. Associée à une activité physique et sportive régulière, elle peut améliorer voire normaliser l'équilibre glycémique. Le traitement médicamenteux sera instauré après échec du traitement diététique et ne dispense en aucun cas d'avoir une alimentation équilibrée.

Les principes alimentaires ont évolué : il ne s'agit plus aujourd'hui d'un régime hypoglycémique mais d'une alimentation normoglycémique modérément hypocalorique en cas de surcharge pondérale. La restriction calorique proposée dépend des résultats de l'enquête alimentaire. Elle vise essentiellement à réduire les boissons alcoolisées et les graisses en préférant les graisses insaturées. Un exercice physique régulier doit être associé à l'équilibre alimentaire.

Si les mesures hygiénodietétiques ne sont pas suffisantes ($\text{HbA1c} > 6\%$) un traitement antidiabétique par voie orale est mis en œuvre. La tendance actuelle est de prescrire la metformine précocement, c'est-à-dire si l' HbA1c est comprise entre 6 et 6,5 %. En cas d'intolérance à la metformine, les inhibiteurs des α -glucosidases peuvent être utilisés. Pour un taux d' HbA1c plus élevé ($> 6,5\%$), la metformine est toujours le médicament de choix mais une monothérapie par une autre classe d'antidiabétique oral pourra être instaurée. Le choix se fait généralement en fonction des contre-indications et du poids du patient. De façon générale, les insulinosécréteurs sont parfois préférés à la metformine s'il n'y a pas de surcharge pondérale. Par contre en cas d'indice de masse corporelle supérieure à 27 kg/m^2 , une monothérapie par glitazone peut être instaurée. Les sulfamides hypoglycémisants et les glinides ne sont pas recommandés en cas de surcharge pondérale car ils n'agissent pas sur l'insulinorésistance et sont susceptibles d'aggraver le surpoids déjà présent chez ces patients.

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints par la monothérapie ($\text{HbA1c} > 6,5\%$), une bithérapie pourra être entreprise. Le choix de la bithérapie orale est laissé à l'appréciation du clinicien à la lumière des rapports bénéfices/risques des différents médicaments. Si la bithérapie n'apporte pas les résultats escomptés ($\text{HbA1c} > 7\%$) ou si ceux-ci s'épuisent dans le temps, une trithérapie pourra être envisagée : celle-ci associe le plus souvent un insuli-

nosécréteur, la metformine et une glitazone. Cependant la place de la trithérapie n'est pas encore parfaitement évaluée et il peut être proposé de débiter une insulinothérapie en cas d'échec de la bithérapie ou de la trithérapie. Il est alors conseillé en première intention l'adjonction à bithérapie orale d'une insuline NPH au coucher ou d'un analogue lent. En cas d'échec, une insulinothérapie fractionnée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre : par

exemple 2 ou 3 mélanges NPH + rapide ou une basale lente + 3 rapides préprandiales. À ce stade, les insulinosécréteurs seront arrêtés. En revanche, la metformine peut être avantageusement poursuivie en l'absence d'intolérance et de contre-indication dans l'objectif de limiter la prise de poids.

Le schéma thérapeutique présenté figure 21.2 peut être proposé dans l'état actuel des connaissances.

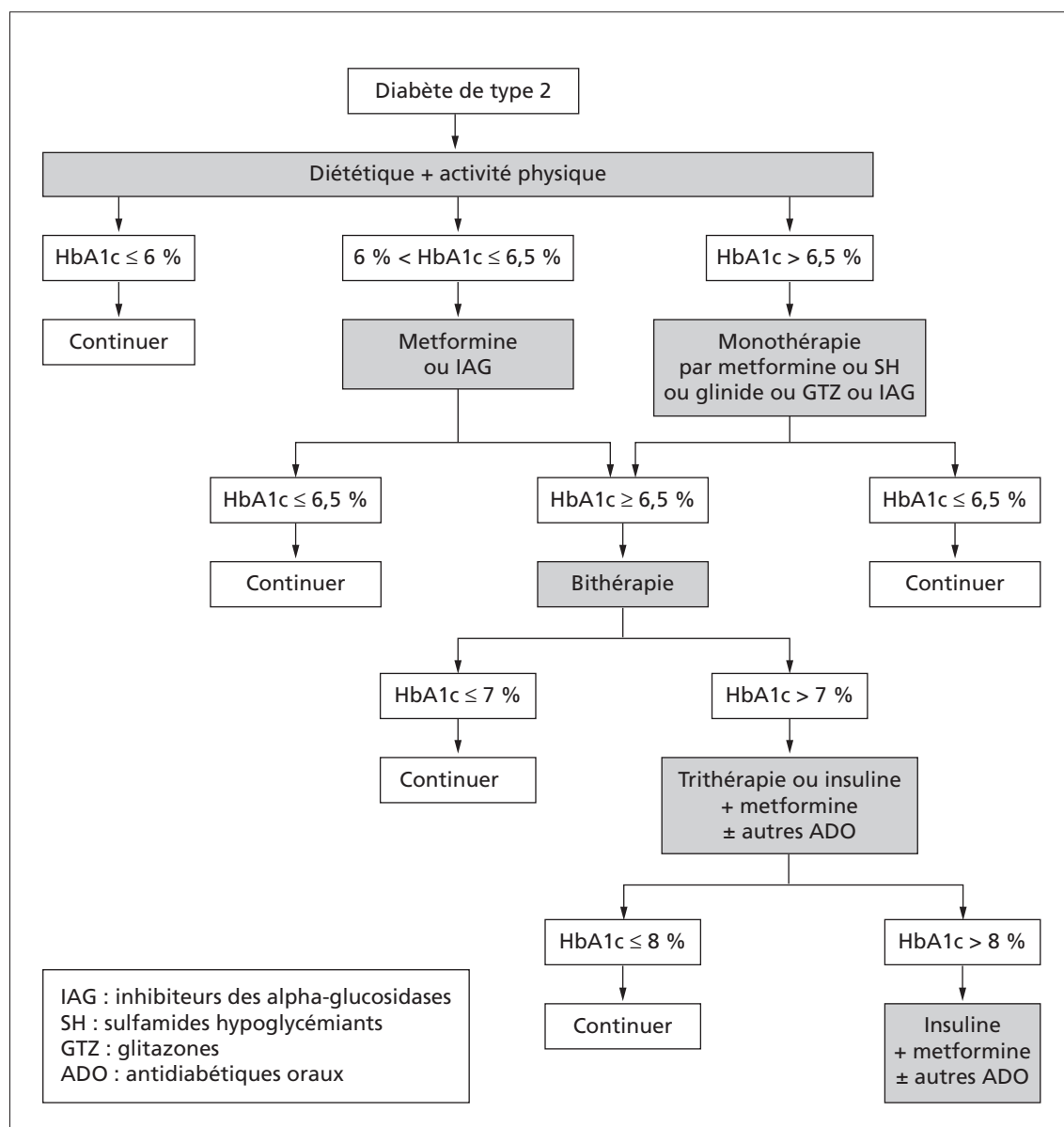


Figure 21.2. Schéma thérapeutique proposé du diabète de type 2 (d'après les recommandations de l'HAS 2006).

CHEZ L'ENFANT

Le diabète de l'enfant est avant tout de type 1. Les diabètes de type 2 restent très minoritaires en pédiatrie mais progressent ces dernières années du fait de l'augmentation de l'obésité. Le traitement du diabète de type 2 de l'enfant est basé sur la diététique et l'activité physique. Si nécessaire un traitement par antidiabétique oral pourra être instauré en sachant que seule la metformine dispose d'une AMM en pédiatrie chez l'enfant de plus de 10 ans. Le traitement du diabète juvénile a pour but la prévention primaire des complications à long terme (micro- et macroangiopathies). Il est indispensable que les enfants et les adolescents s'efforcent d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible depuis le début de la maladie, ce qui est évalué par les dosages de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui doivent approcher 7 à 7,5 %.

L'insulinothérapie repose sur le même principe que pour l'adulte, la tendance étant de favoriser le schéma basal-bolus. Une répartition individuelle attentive des doses est réalisée et un ajustement est effectué lors des consultations (tous les 2 mois). Pendant la puberté, il est nécessaire d'augmenter les doses jusqu'à 1,5 U/kg/j, voire plus selon les cas.

L'insulinothérapie doit toujours être associée à une alimentation normocalorique équilibrée et à une activité physique régulière.

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Lors d'une grossesse chez une femme diabétique, l'équilibre du diabète doit être « parfait », avec des oscillations glycémiques acceptables entre 0,6 et 1,2 g/L. Cet objectif nécessite le recours à des schémas d'insulinothérapie optimisés soit par pompe portable, soit par insulinothérapie sous-cutanée conventionnelle de type « basal-prandial ». Dans le cadre du diabète de type 2, une grossesse impose l'arrêt des antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie est mise en place selon les modalités évoquées ci-dessus.

L'alimentation doit bien entendu être surveillée au cours de la grossesse. Elle apporte en général 2 000 cal/j (55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protides) mais peut être abaissée à 1 600 cal/j en cas de surcharge pondérale. Lors de l'accouchement, il convient d'assurer un équilibre glycémique si possible entre 0,6 à 1 g/L. Dans cet objectif, une perfusion continue IV d'insuline ainsi qu'une perfusion de sérum glucosé sont mises en place et la posologie de chacune est adaptée en fonction du résultat de la glycémie capillaire mesurée toutes les demi-heures.

Cas particulier du diabète gestationnel. — Il est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Cette hyperglycémie présente des risques materno-fœtaux

(mortalité périnatale, macrosomie et hypertension gravidique). Cependant les bénéfices d'un dépistage systématique ou même ciblé sur les populations à risque font l'objet de controverse et se traduisent donc par une grande hétérogénéité des recommandations internationales et des pratiques professionnelles. Quand le diagnostic de diabète gestationnel est posé, des mesures diététiques sont mises en place (régime équilibré : 55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protides ; l'apport calorique est de 30 cal/kg/j au premier trimestre, puis 35 à 38 cal/kg/j aux deux autres). Si le régime est insuffisant, une insulinothérapie est mise en œuvre. L'autocontrôle glycémique doit être réalisé avant et deux heures après chaque repas.

CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

La prévalence du diabète augmente avec l'âge et après 70 ans, plus de 10 % de la population serait diabétique. Or le sujet âgé est particulièrement concerné par les complications liées au diabète : le coma hyperosmolaire est une complication privilégiée de ces diabétiques et le risque podologique est élevé en raison de l'augmentation de la prévalence de l'artérite et de la neuropathie avec l'âge. De plus il convient d'être vigilant avec les prescriptions médicamenteuses car le risque iatrogène est important, notamment le risque d'hypoglycémie. Par conséquent chez le sujet âgé, tout traitement médicamenteux n'est justifié que dans la mesure où le bénéfice escompté est supérieur au risque iatrogène encouru. Le choix thérapeutique dépendra plus de tout ce qui n'appartient pas en propre à la maladie (comorbidité, espérance de vie, souhait du malade, contribution de l'entourage, etc.) que du niveau glycémique.

Dans le diabète de type 2 de la personne âgée, les anti-diabétiques oraux peuvent être utilisés à condition de respecter strictement les contre-indications. Les biguanides peuvent être prescrits à condition que le patient ne soit pas insuffisant rénal et sous couvert d'un contrôle régulier de la créatininémie en raison du risque d'acidose lactique (très rare mais mortelle dans 50 % des cas). Chez le sujet de plus de 70 ans, la prescription des biguanides ne se fera que sous surveillance très stricte de la fonction rénale. Les glitazones, quant à elles, peuvent être utilisées chez le sujet âgé diabétique sans adaptation particulière de la posologie. Les sulfamides hypoglycémifiants présentent un risque d'hypoglycémie particulièrement redoutable chez le sujet âgé. Il conviendra donc de prescrire un sulfamide de demi-vie courte et de puissance intermédiaire. À noter que *Ozidia* (glipizide LP) est contre-indiqué au-delà de 65 ans. Les glinides, de part leur mécanisme d'action insulinosécréteur, doivent être utilisés avec précaution chez le sujet âgé, au même titre que les sulfamides.

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont souvent évités chez le sujet âgé car ils sont souvent très mal tolérés au niveau digestif.

Les bithérapies peuvent être instaurées en cas d'échec des monothérapies toujours en veillant au strict respect des

contre-indications, en surveillant de près la fonction rénale et la glycémie afin de limiter le risque d'hypoglycémie. En cas d'échappement aux antidiabétiques oraux, un recours à l'insulinothérapie est nécessaire. Le protocole d'insulinothérapie est fonction du profil glycémique du patient mais se limite à 1, voire 2 injections par jour selon l'un des schémas suivants :

- une injection le matin d'insuline lente ou intermédiaire en cas d'hypoglycémie nocturne ;
- une injection le soir d'insuline lente ou intermédiaire si le patient présente des glycémies matinales très élevées ;
- une injection matin et soir d'insuline intermédiaire.

Chez le sujet âgé présentant un diabète de type 1, l'insulinothérapie est de rigueur selon les protocoles à 1 ou 2 injections évoqués ci-dessus. Le schéma à 2 injections par jour est généralement adopté pour les personnes vivant en centre médicalisé. Chez une personne âgée vivant seule à son domicile, l'insulinothérapie est généralement simplifiée et permet souvent la visite chaque matin d'une auxiliaire médicale qui a un rôle essentiel de surveillance, d'information et de soins préventifs. On peut alors voir des schémas présentant l'injection d'insulines de durée d'action différentes à un seul et même horaire dans la journée.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

► Insulines

Dans le cadre de l'insulinothérapie, il n'existe pas de posologies standards. Les doses d'insuline sont fonction des besoins du patient et adaptées au cas par cas. Les plans de prise d'insuline sont établis selon des schémas à 4, 3, 2 ou 1 injections par jour. La tendance est de valoriser le schéma basal-bolus (1 ou 2 injections d'insuline retard en basal et 1 bolus d'insuline rapide avant chacun des 3 repas) puis de décliner à 2 voire 1 injection par jour en cas d'impossibilité de suivre un schéma de ce type.

► Antidiabétiques oraux

Les posologies et plans de prise sont présentés dans le tableau 21.10. Il n'y a aucune limite dans la durée du traitement dans le cadre du diabète de type 2. Dans la mesure où un traitement est efficace, il est poursuivi.

Tableau 21.10. Posologies et plans de prises des antidiabétiques oraux.

Classes	DCI	Posologies et plans des prises
biguanides	metformine	Forme comprimé : 2 à 3/jour (jusqu'à 6/j) en 2 à 3 prises aux repas Forme retard : 2/j en 2 prises aux repas (jusqu'à 3/j)
sulfamides hypoglycémifiants	carbutamide	1/2 à 1 comprimé/j (125 à 250 mg) en 1 prise
	glibenclamide	1/2 à 3 comprimés/j (1,25 à 15 mg) en 1 à 3 prises (doses progressives)
	glibornuride	1 à 3 comprimés/j (25 à 75 mg/j) en 2 prises (doses progressives)
	gliclazide	1 à 3 comprimés/j (30 à 240 mg/j) en 2 prises (doses progressives)
	glipizide	Comprimés sécables : 5 à 20 mg en 2 prises (doses progressives) Comprimés LP : 5 à 20 mg en 1 prise (doses progressives)
	glimépride	1 mg/j puis si besoin jusqu'à 6 mg/j (doses progressives)
glinides	répaglinide	1 prise avant chaque repas. Dose initiale recommandée : 0,5 mg/prise. Augmentation progressive des doses.
glitazones	pioglitazone	15 à 30 mg/j en 1 prise puis si nécessaire augmentation progressive jusqu'à 45 mg/j
	rosiglitazone	4 mg/j en 1 ou 2 prises puis si nécessaire augmentation progressive jusqu'à 8 mg/j
inhibiteurs des α-glucosidases	acarbose	50 mg 3 fois/j au début des repas puis si nécessaire après 6 à 8 semaines 100 mg 3 fois/j
	miglitol	50 mg 3 fois/j au début des repas puis si nécessaire après 4 à 12 semaines 100 mg 3 fois/j

Adaptation posologique

► Insulines

• Mise en route d'un traitement et adaptation des besoins

La mise en route d'un traitement par insuline se fait souvent de façon empirique en commençant par des doses

modestes et en augmentant de 2 unités en 2 unités les injections pour obtenir un équilibre glycémique sur 24 heures le plus proche possible de la normale.

Les besoins journaliers en insuline sont en moyenne de 0,7 à 0,8 unité par kg. Ils sont répartis entre 40 % pour le débit basal et 60 % pour l'insuline prandiale. Cependant, les besoins en insuline varient avec chaque diabétique et pour un même sujet selon différents paramètres : heure,

activité, état de santé, repas. Si possible, le diabétique devra apprendre à réaliser une adaptation des doses d'insulines à 3 niveaux : adaptation rétrospective (basée sur les résultats glycémiques des 7 à 15 jours précédents), adaptation prospective de l'insuline rapide (en fonction des apports glucidiques et de l'activité physique) et adaptation immédiate ou rétrospective (véritable correctif thérapeutique réalisé en fonction des résultats des glycémies capillaires instantanées).

La tendance actuelle consiste à pratiquer l'insulinothérapie fonctionnelle c'est-à-dire à adapter la dose d'insuline rapide en fonction de l'apport glycémique apporté par les repas. Les analogues de l'insuline permettent de pratiquer l'injection d'insuline immédiatement après le repas et la dose injectée est calculée en fonction de l'index glycémique des aliments absorbés. L'insuline basale peut être idéalement apportée par un analogue ultralente ne présentant pas de pic plasmatique. Cette technique permet une grande liberté de composition et d'horaire des repas mais elle nécessite d'excellentes connaissances diététiques.

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

L'association d'insuline et de certains médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β -bloquants, salicylés à fortes doses, octréotide) peut majorer le risque d'hypoglycémie. Les β -bloquants présentent également la particularité de masquer certains signes d'hypoglycémie.

À l'inverse, certains médicaments entraînent une élévation de la glycémie (progestatifs macrodosés, neuroleptiques à fortes doses, corticoïdes, β 2-stimulants injectables).

Il existe également un risque de majorer une hypokaliémie en associant à l'insuline un traitement par amphotéricine B IV, par corticoïdes, diurétiques ou laxatifs stimulants.

Il convient de prévenir le patient de telles interactions afin qu'il renforce l'autosurveillance glycémique pendant la durée de l'association. Une adaptation posologique peut être effectuée en cas de déséquilibre glycémique.

► Antidiabétiques oraux

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

Les antidiabétiques oraux ne sont justifiés qu'en deuxième intention après échec des mesures hygiéno-diététiques bien conduites.

La monothérapie par la metformine est le plus souvent prescrite en l'absence de contre-indications particulièrement en cas de surcharge pondérale. La dose de 2 comprimés par jour est la dose moyenne prescrite et cette posologie est atteinte progressivement en 2 à 3 semaines. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint après 4 à 6 semaines à cette posologie, la dose sera augmentée à 3 comprimés par jour. Il est inutile de dépasser cette posologie. Par contre, il sera possible de remplacer une forme classique par une forme à libération prolongée.

Les glitazones représentent également une monothérapie de choix en cas d'IMC > 27 kg/m². Le traitement est initié à la dose de 4 mg/j (rosiglitazone) ou 15 à 30 mg/j (pioglitazone), dose qui pourra être progressivement augmentée à 8 mg/j et 45 mg/j respectivement si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire.

En l'absence de surpoids, un sulfamide hypoglycémiant pourra être prescrit en monothérapie après échec du régime, s'il n'existe pas de contre-indication. Les sulfamides de demi-vie plasmatique réduite (< 12 heures) sont préférés. Le choix de l'antidiabétique se fait en fonction du degré de l'hyperglycémie, de son pouvoir hypoglycémiant et de l'objectif thérapeutique (le glibenclamide présente un pouvoir hypoglycémiant supérieur à celui du glizazide, lui-même supérieur à celui du glipizide). La posologie utilisée d'emblée est généralement de 2 comprimés par jour (1 le matin et 1 le soir) ou 1 comprimé par jour si le médicament s'utilise en une seule prise quotidienne (le matin ou à midi). L'adaptation de posologie est fonction des valeurs glycémiques obtenues. Si l'hyperglycémie persiste au bout de 4 à 6 semaines, une augmentation des doses sera envisagée jusqu'à 4 comprimés par jour. En cas d'inefficacité du sulfamide à ces posologies maximales, un autre sulfamide de plus fort pouvoir hypoglycémiant est utilisé. Il est inutile de dépasser la posologie de 4 comprimés/jour ou d'associer plusieurs sulfamides.

Le répaglinide est également utilisé en monothérapie. La prise de cet antidiabétique se fait 15 min avant chaque repas (avec un intervalle possible de 0 à 30 min). La dose initiale recommandée est de 0,5 mg par repas. L'adaptation posologique se fera ensuite progressivement en fonction de la réponse glycémique. La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg avant chaque repas, la dose journalière ne devant pas excéder 16 mg.

Les inhibiteurs des α -glucosidases peuvent être très utiles en monothérapie particulièrement lors d'une prise en charge précoce du diabète, seuls ou en association avec un autre antidiabétique oral. La posologie initiale recommandée est de 50 mg 3 fois par jour à atteindre par paliers hebdomadaires de 50 mg, surtout si le patient ressent des troubles digestifs. Elle peut être portée à 100 mg 3 fois par jour selon les effets observés sur les paramètres glycémiques après 6 à 8 semaines de traitement.

En cas d'échec de ces monothérapies, des bithérapies voire trithérapies peuvent être instaurées. Dans un premier temps les posologies de chaque antidiabétique sont maintenues mais une diminution des doses de sulfamides hypoglycémiant et de répaglinide peut être nécessaire car le risque d'hypoglycémie est majoré par certaines associations.

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

Comme pour l'insuline, tous les antidiabétiques oraux présentent une interaction médicamenteuse avec les médicaments pouvant provoquer une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Biguanides

L'association de la metformine avec des diurétiques (plus particulièrement les diurétiques de l'anse) ou avec des produits de contraste iodés augmente le risque d'acidose lactique déclenchée par une insuffisance rénale fonctionnelle. Par conséquent, lors d'une prescription de diurétiques, il convient de ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 135 µmol/L chez l'homme et 110 µmol/L chez la femme. Lors d'une exploration radiologique chez un diabétique traité par biguanide, il est nécessaire de suspendre le traitement par ce biguanide 48 heures avant l'examen et de ne le restaurer que 2 jours après l'examen radiologique (une hydratation du patient est également conseillée pendant la durée de l'examen).

Sulfamides hypoglycémiants

Certains médicaments majorent l'effet hypoglycémiant des sulfamides par déplacement de la fraction liée aux protéines plasmatiques (autres sulfamides, anticoagulants oraux), par interférence avec l'élimination rénale (allopurinol, salicylés), par inhibition du métabolisme hépatique (AVK, chloramphénicol, rifampicine), par interférence avec la réponse physiologique à l'hypoglycémie (β-bloquants non cardiosélectifs) ou par amélioration de la tolérance au glucose (IEC). L'association de rosiglitazone en bithérapie ou trithérapie à un sulfamide hypoglycémiant peut augmenter le risque d'hypoglycémie et nécessiter une diminution de la dose du sulfamide.

Il conviendra de prévenir le patient de telles interactions afin qu'il renforce l'autosurveillance glycémique pendant la durée de l'association. Une adaptation posologique pourra être effectuée en cas de déséquilibre glycémique.

À prendre en compte également une potentialisation de l'activité antidiurétique de la desmopressine par les sulfamides hypoglycémiants.

Glinides

Le répaglinide est métabolisé par le cytochrome P450, particulièrement l'isoforme CYP2C8 mais également le CYP 3A4. Par conséquent une association du répaglinide avec des inhibiteurs de ces enzymes augmentera le risque d'hypoglycémie. Un suivi particulier de la glycémie pouvant amener à réduire la posologie de répaglinide devra être entrepris lors d'une association des médicaments comme clarithromycine, le kétoconazole, le triméthoprim, etc. Il conviendra également d'être vigilant avec les inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis, etc.) susceptibles de diminuer l'efficacité du répaglinide. Comme avec les sulfamides hypoglycémiants, il conviendra d'être vigilant lors d'une association avec des médicaments susceptibles de majorer l'hypoglycémie comme les β-bloquants non cardiosélectifs, IEC, etc., mais aussi les autres antidiabétiques.

Glitazones

La rosiglitazone étant métabolisée par le CYP 2C8, il conviendra de réaliser une surveillance glycémique très

stricte lors de l'association à des inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome (voir ci-dessus avec les glinides). En ce qui concerne la pioglitazone, aucune interaction cliniquement significative ne semble avoir été mise en évidence.

α-glucosidases

En cas d'association à un autre antidiabétique oral ou à l'insuline, l'abaissement de la glycémie peut nécessiter une diminution de la posologie des médicaments associés.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Modes d'administration

Les modalités d'administration des antidiabétiques sont variables pour l'insuline. En ce qui concerne les biguanides, sulfamides, glinides, glitazones, et inhibiteurs des α-glucosidases, ils sont administrés exclusivement par voie orale.

L'insuline sous ses formes actuelles est inefficace *per os* (destruction enzymatique). Elle est principalement administrée par voie sous-cutanée. D'autres voies peuvent être utilisées exclusivement avec les insulines rapides : voies IV, IM et intrapéritonéale. La première insuline par voie inhalée devrait être prochainement commercialisée en France.

► Voie sous-cutanée

Par cette voie, la technique consiste en une injection sous-cutanée profonde. L'inclinaison de l'aiguille peut-être de 45 ou 90° et l'injection peut-être réalisée avec ou sans pli cutané.

Le choix du site d'injection est un élément essentiel à la qualité du contrôle glycémique. Il existe une grande variabilité dans la quantité d'insuline résorbée en fonction des sites. Les vitesses d'absorption de l'insuline en fonction des lieux d'injection sont réparties de la façon suivante (du plus rapide au plus lent) : abdomen > épaule > fesse > cuisse.

Les recommandations consistent à recourir au même site pour un horaire donné. Il est logique d'injecter une insuline rapide au niveau abdominal car son absorption rapide permettra de la rendre disponible rapidement pour couvrir l'hyperglycémie postprandiale. En revanche, le site de la cuisse est intéressant pour l'administration d'insulines retard. Il conviendra de changer de secteur d'injection au sein d'un même site pour éviter les lipodystrophies.

Par voie sous-cutanée, 3 types de matériel sont utilisables pour administrer l'insuline : les seringues à insuline à usage unique, les stylos injecteurs et les pompes à perfusion sous-cutanée continue d'insuline ou pompes portables.

Seringues à insuline à usage unique. — Elles sont graduées en unités internationales (seringues de 0,3 ; 0,5 et 1 mL graduées en UI) et nécessitent l'utilisation d'insuline à 100 UI/mL. L'insuline pour seringues est commercialisée sous forme de flacons (solutions ou suspensions

injectables) à maintenir à 4 °C (tableaux 21.1 à 21.3). Le flacon doit être réchauffé avant utilisation.

Stylos injecteurs. — Ils se présentent sous la forme d'un stylo contenant une cartouche d'insuline. La dose à administrer est réglée, puis injectée à l'aide d'un bouton-poussoir.

Ces stylos sont de plus en plus utilisés car ils permettent indiscutablement un meilleur confort du malade : gain de temps (absence de phase de remplissage de la seringue et de désinfection du flacon); diminution du matériel à manipuler; possibilité de réaliser des injections « furtives ». Mais ils imposent tout de même quelques précautions : vérification du bon fonctionnement du stylo à vide avant injection; purge du stylo si présence d'une bulle d'air; respect des règles de base pour le diabétique (diététique, autosurveillance).

Il existe sur le marché deux types de stylos :

- les stylos réutilisables nécessitant l'utilisation de cartouches d'insuline dosées à 100 UI/mL (tableaux 21.1 et 21.2). Les modèles diffèrent essentiellement par le volume maximal d'insuline programmable et le pas de réglage (1 à 2 UI par pas voire 0,5 pour les stylos *Novopen 3 demi et junior*). Il est important de vérifier l'adaptabilité entre les cartouches et les stylos : les laboratoires commercialisant les cartouches d'insuline ont des stylos adaptables exclusivement à leurs insulines;
- les stylos jetables préremplis en insuline à 100 UI/mL (tableaux 21.1 et 21.2).

NB : le choix des aiguilles est important car il contribue à une administration optimale de l'insuline. Une aiguille trop courte favorise le reflux de l'insuline au niveau superficiel, prolongeant ainsi son délai d'action alors qu'une aiguille trop longue peut entraîner une injection en IM raccourcissant ainsi son délai et sa durée d'action. Chez l'adulte une longueur de 8 mm est correcte mais chez les patients obèses des aiguilles de 12,7 mm seront préconisées alors que chez les enfants on utilisera plutôt des aiguilles de 5 mm.

Les insulines d'action intermédiaire, à la différence des insulines et analogues rapides et des analogues lents, sont des insulines en suspension : elles doivent être bien homogénéisées avant administration.

Pompes de perfusion sous-cutanées continues d'insuline ou pompes portables. — Il s'agit en fait d'un pousse-seringue miniaturisé comprenant une pompe programmable ou non, un réservoir d'insuline et un cathéter posé en sous-cutané. Ce système permet d'administrer un débit basal d'insuline variable selon les heures et d'ajuster les bolus prandiaux. Ce système utilise des insulines ou analogues de stabilité suffisante, d'action rapide, dosées à 100 UI/mL (*Insuman Infusat, Novorapid et Humalog*).

Ce mode d'administration présente des avantages d'ordre pharmacocinétique (utilisation d'insuline rapide permettant une absorption plus reproductible et plus prédictible) et d'ordre métabolique (ce système d'adminis-

tration continue avec bolus permet d'approcher la normoglycémie). Mais il existe des inconvénients notamment un risque majeur d'acidocétose et l'absence de signes d'alarme vis-à-vis de l'hypoglycémie.

Les indications des pompes portables restent actuellement limitées à des patients à horaires de vie variable, à ceux présentant un diabète instable impossible à équilibrer avec les méthodes conventionnelles, aux patients atteints de diabète aigu d'installation récente pour une période limitée dans l'intention de favoriser une rémission, aux femmes enceintes hospitalisées pendant les 2 dernières semaines de grossesse et en encadrement de l'accouchement ou d'une période opératoire.

► Voie intraveineuse

Elle est réservée au traitement des décompensations acidocétosiques par les insulines rapides uniquement. Elle implique une administration répétée à intervalles courts (30 à 60 min) ou en continu à la seringue électrique en raison de la demi-vie biologique courte de ces insulines.

► Voie intramusculaire

Elle est également réservée à l'urgence et utilisable uniquement avec les insulines rapides. Elle aurait l'avantage de donner un taux d'insulinémie plus stable que la voie IV, l'injection pouvant être faite toutes les 2-3 heures.

► Voie intrapéritonéale

Elle est d'indication exceptionnelle et concerne notamment l'insulinothérapie par pompe implantable. Le matériel nécessaire comprend une pompe programmable à débit variable implantée en sous-cutané dans l'abdomen avec un réservoir à insuline et reliée à un cathéter intrapéritonéal. Ce type de pompe présente globalement les mêmes inconvénients que les pompes portables avec un risque supplémentaire de déplacement dans l'abdomen et de reflux éventuel d'insuline. Par contre, leur caractère implantable les rend plus discrètes. Un seul type d'insuline a actuellement une stabilité suffisante dans les pompes implantables : l'insuline *Hoechst 21 PH* stabilisée par un détergent (*Génapol*) et concentrée à 400 UI/mL. Cette insuline ne dispose pas encore d'AMM.

► Voie pulmonaire

La voie pulmonaire est une voie de recherche active car elle présente l'avantage d'avoir une rapidité d'action proche de la voie intraveineuse. La rapidité d'action de l'insuline inhalée suggère un contrôle rapide par l'insuline autour des repas avec une prise 5 à 10 min avant le repas permettant un meilleur contrôle glycémique. L'objectif de ces insulines serait de remplacer les insulines rapides administrées par voie sous-cutanée afin d'améliorer le confort du patient. Cependant ces insulines présentent encore certaines imperfections dues à la voie d'administration qui empêchent leur utilisation chez les fumeurs et les malades atteints de pathologies respiratoires (risques majeurs d'hypoglycémies).

Mélanges d'insulines

Il est possible de mélanger une insuline rapide avec une insuline NPH sans modification de la pharmacocinétique propre de chaque composant du mélange. Les mélanges d'insulines doivent respecter des conditions de pH et de compatibilité des agents additifs. Par conséquent, il est conseillé de ne mélanger que des insulines produites par un même laboratoire. Les analogues lents de l'insuline ne doivent pas être mélangés avec d'autres insulines.

Incompatibilités physico-chimiques

L'insuline est incompatible en mélange avec l'aminophylline, le chlorothiazide, la cytarabine, la dobutamine, le pentobarbital, le phénobarbital, le thiopental, la phénytoïne, la ranitidine et le chlorure de sodium à 0,9 %.

Elle présente également un phénomène d'adsorption sur le verre et les matières plastiques (PVC, EVA, polyoléfin). Mais cette interaction de surface ne semble pas avoir d'impact clinique significatif.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• Insulines

Les contre-indications sont l'hypoglycémie et les problèmes d'allergies connues à l'insuline ou un des excipients des spécialités pharmaceutiques. Il existe dans le cas d'allergies des protocoles de désensibilisation d'urgence.

• Contre-indication commune à tous les antidiabétiques oraux

Le diabète de type 1 contre-indique leur utilisation en l'absence d'association à l'insuline.

• Biguanides

Les biguanides ne doivent pas être administrés en cas d'insuffisance rénale (créatininémie $> 135 \mu\text{mol/L}$ chez l'homme et $> 110 \mu\text{mol/L}$ chez la femme), d'insuffisance hépatique ou toute autre situation susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, alcoolisme chronique. Ces différentes situations favorisent la survenue d'une acidose lactique.

La grossesse représente également une contre-indication à l'utilisation des biguanides liée à la nécessité d'une normoglycémie permanente qui justifie le passage à l'insuline si le régime seul ne permet pas un équilibre métabolique parfait.

• Sulfamides hypoglycémiant

L'insuffisance rénale (créatininémie $> 180 \mu\text{mol/L}$), l'insuffisance hépatique et l'éthylisme chronique contre-indiquent l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant en raison du risque d'accumulation toxique.

La grossesse et l'allergie aux sulfamides représentent également des contre-indications.

• Glitazones

Elles ne doivent pas être prescrites en cas d'insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA : classe I à IV), en cas d'insuffisance hépatique et si le patient présente une hypersensibilité connue au principe actif ou à un des excipients des comprimés.

• Glinides

Le répaglinide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue, d'insuffisance hépatique sévère et d'acidocétose avec ou sans coma. La grossesse, l'allaitement et l'enfant de moins de 12 ans sont des contre-indications résultant d'un manque de données.

• Inhibiteurs des α -glucosidases

Leurs principales contre-indications sont en rapport avec le mécanisme d'action sur l'appareil digestif. Ils ne doivent pas être prescrits en cas de maladie chronique associant des troubles de la digestion et de l'absorption, d'ulcères intestinaux, de hernie majeure, d'antécédents de syndromes subocclusifs.

La grossesse, l'allaitement, l'âge inférieur à 15 ans ou l'insuffisance rénale, sont des contre-indications liées à l'absence de données.

► Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 21.11.

Prévention des effets indésirables

► Insulines

Hypoglycémie. — Ce risque est lié à un excès d'insuline par rapport à l'alimentation et à l'activité physique.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de maintenir une bonne surveillance de l'équilibre glycémique, de respecter des règles hygiéno-diététiques, d'informer le diabétique et son entourage des symptômes d'hypoglycémie, des facteurs favorisant et de la conduite à tenir devant un malaise hypoglycémique.

Lipodystrophie. — Elle se manifeste par un amas graisseux situé à l'endroit des sites d'injection.

QUE FAIRE ? Il convient de varier les sites d'injection sur un même lieu d'injection (cuisse, extérieur du bras, etc.).

Tableau 21.11. Associations médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées.

Antidiabétiques	Autres médicaments	Niveaux	Mécanismes	Remarques et conseils
tous	danazol	AD	Effet diabétogène du danazol	Si association inévitable, renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique
tous	alcool	AD	Majoration par l'alcool des réactions hypoglycémiques	Attention aux médicaments contenant de l'alcool
sulfamides hypoglycémiant	miconazole (voie générale et gel buccal)	CI	Risque de manifestations hypoglycémiques majeures	
sulfamides hypoglycémiant	phénylbutazone (voie générale)	AD	Majoration du risque hypoglycémique	Choix d'un autre anti-inflammatoire
répaglinide	gemfibrozil	CI	Majoration de la rétention hydrosodée d'où majoration du risque d'insuffisance cardiaque	
rosiglitazone	gemfibrozil	AD	Risque d'augmentation des effets indésirables de la rosiglitazone	Si association nécessaire, adapter les doses de rosiglitazone en surveillant étroitement la glycémie
inhibiteurs des α -glucosidases	adsorbants intestinaux et enzymes digestives	AD	Diminution de l'action de l'inhibiteur des α -glucosidases	Pas d'administration simultanée

Érythème généralement associé à une douleur

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de faire une injection moins superficielle et de réchauffer les flacons d'insulines avant utilisation (si douleur).

► Biguanides

Acidose lactique. — Elle est rare mais mortelle dans 50 % des cas. L'acidose lactique est favorisée par l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, respiratoire ou par toute situation d'hypoxie tissulaire.

QUE FAIRE ? Il convient de respecter strictement les contre-indications, de surveiller la créatininémie et d'arrêter le traitement 2 jours avant et après administration d'un produit de contraste iodé.

Troubles digestifs. — Ils sont fréquents mais généralement transitoires.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de prendre le biguanide au cours du repas et d'augmenter progressivement les doses. Il est éventuellement possible d'associer un antispasmodique ou un pansement digestif.

► Sulfamides hypoglycémiant

Hypoglycémie. — Elle est sans doute l'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave des sulfamides hypoglycémiant. L'hypoglycémie est favorisée par une insuffisance rénale et/ou hépatique, une activité physi-

que inhabituelle, une alimentation insuffisante ou déséquilibrée, de même que par certaines associations médicamenteuses ou un surdosage.

QUE FAIRE ? La prévention des accidents hypoglycémiques sous sulfamide hypoglycémiant repose essentiellement sur un respect strict des contre-indications, un choix adapté du sulfamide hypoglycémiant et de sa posologie, une information du diabétique et de son entourage des symptômes d'hypoglycémie, des facteurs favorisants et de la conduite à tenir devant un malaise hypoglycémique.

Troubles cutanéomuqueux. — Ils sont rares avec les sulfamides de deuxième génération.

QUE FAIRE ? S'il existe des troubles majeurs, l'arrêt du traitement est nécessaire. La régression se fait alors en quelques jours.

Effet antabuse. — Cet effet est rare mais possible avec le glibenclamide, le glipizide et le tolbutamide.

QUE FAIRE ? Il est déconseillé de prendre de l'alcool en raison du risque majoré d'hypoglycémie.

► Glinides

Hypoglycémie. — La survenue d'hypoglycémie dépend de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires, la posologie, la pratique d'un exercice ou d'un stress. Elle est souvent due à la prise du répaglinide sans qu'un repas ne soit absorbé ensuite.

QUE FAIRE ? Respecter le schéma d'administration préconisé à savoir « 1 repas, une prise ; pas de repas, pas de prise ».

Réactions d'hypersensibilité cutanée. — Des réactions à type de démangeaisons, rougeurs et urticaire peuvent survenir.

QUE FAIRE ? Arrêter le répaglinide en cas d'apparition de ces manifestations. Rien ne permet de suspecter une allergénicité croisée avec les sulfamides hypoglycémisants dont la structure chimique est différente.

Les autres effets indésirables sont généralement modérés et transitoires (troubles de la vision, troubles digestifs, augmentation d'enzymes hépatiques).

► Glitazones

Rétention hydrosodée — Les glitazones peuvent provoquer une rétention hydrosodée avec œdèmes.

QUE FAIRE ? Si la rétention est importante, il conviendra d'envisager un arrêt des glitazones.

Insuffisance cardiaque — Les glitazones sont susceptibles d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque.

QUE FAIRE ? Respecter les contre-indications, notamment l'insuffisance cardiaque et les antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades I à IV) ainsi que l'insuffisance rénale sévère (pour la rosiglitazone uniquement).

Prise de poids — Les glitazones augmentent la sensibilité des adipocytes à l'insuline : ceux-ci captent mieux les acides gras libres, ce qui contribue à limiter l'insulinorésistance mais explique la prise de poids qui a généralement lieu en début de traitement et est limitée à environ 3 kg. Cette augmentation de la masse adipeuse s'accompagne d'une redistribution topographique des graisses.

QUE FAIRE ? Surveiller le poids du patient et interrompre le traitement par glitazone si la prise de poids est excessive.

Troubles hépatiques — De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques avec des cas d'hépatite ont été observés avec la rosiglitazone et la pioglitazone.

QUE FAIRE ? Surveiller la fonction hépatique. Un bilan hépatique préalable ainsi qu'un dosage des transaminases est recommandé tous les 2 mois pendant un an puis régulièrement. Le médicament est arrêté si une élévation des ALAT de plus de 3 fois la normale est observée lors de deux contrôles successifs.

Anémie — des anémies par hémodilution ont été observées lors de traitement par glitazone (moins fréquemment avec la pioglitazone). Le risque est augmenté chez les patients dont le taux d'hémoglobine avant instauration du traitement est bas.

QUE FAIRE ? Réaliser une NFS préalable puis régulièrement lors d'un traitement par glitazone.

Modification du cycle ovarien — Du fait de la sensibilité à l'insuline, une reprise de l'ovulation peut se produire chez

les patientes ayant des cycles anovulatoires dus à l'insulinorésistance.

QUE FAIRE ? Informer les patientes du risque de grossesse. En cas de grossesse, le traitement par glitazone doit être interrompu et remplacé par l'insuline.

► Inhibiteurs des α -glucosidases

Troubles digestifs. — Ils se manifestent par des flatulences, un météorisme, une diarrhée. Ce sont des troubles liés à la fermentation bactérienne colique des sucres non absorbés dans l'intestin grêle. Ils constituent la principale cause d'arrêt de traitement.

QUE FAIRE ? Prendre le médicament avant ou au début de chaque repas avec un peu d'eau, et instaurer le traitement avec une posologie progressive. Si les troubles persistent, la diminution temporaire de la posologie est nécessaire, voire l'arrêt du traitement.

Troubles hépatiques. — De rares cas d'élévation isolée et asymptomatique des transaminases, plus rarement d'ictères et/ou d'hépatites, réversibles à l'arrêt du traitement ont été observés.

QUE FAIRE ? Un dosage régulier des transaminases, notamment chez l'insuffisant hépatique et chez les patients nécessitant une posologie de 600 mg/j est impératif. La réversibilité s'observe à l'arrêt du traitement.

CONSEILS AU PATIENT

Le pharmacien a un rôle à jouer dans l'amélioration de la qualité de vie du diabétique par son implication dans le suivi du traitement et l'hygiène de vie, la surveillance clinique et l'autosurveillance biologique.

Surveillance du diabète

Elle est basée sur une surveillance biologique et clinique. Elle est effectuée d'une part, par le patient lui-même et d'autre part, par le médecin. L'autosurveillance consiste en :

- la surveillance clinique (poids, état des pieds, signes fonctionnels d'hyperglycémie tels que la soif, signes d'hypoglycémie) ;
- la surveillance biologique de la glycémie, glycosurie et cétonurie. La surveillance est basée sur une évaluation de l'état glycémique (hémoglobine glyquée, reflet de l'équilibre glycémique des 6 semaines précédentes ; glycosurie des 24 heures ; glycémie postprandiale) ;
- la recherche des complications éventuelles (examen ophtalmologique, examen de la fonction rénale, surveillance cardiovasculaire, examen des réflexes).

Nous évoquerons les divers points de surveillance sur lesquels le pharmacien peut apporter divers conseils au patient diabétique.

► Autosurveillance biologique

Le rôle du pharmacien consiste à inciter le diabétique à évaluer régulièrement sa glycémie, sa glycosurie (voire la céto-

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

nurie) et à relever les résultats des différents tests dans un carnet de suivi car ceux-ci permettent d'ajuster l'alimentation et l'activité physique et d'optimiser éventuellement le traitement médicamenteux. Divers conseils pourront être égale-

ment prodigués sur les techniques et les différents matériels destinés à l'autosurveillance ainsi que sur les règles d'hygiène. Une liste (non exhaustive) du matériel d'autosurveillance du diabète est présentée dans le tableau 21.12.

Tableau 21.12. Liste non exhaustive du matériel utilisé pour l'autosurveillance biologique du diabète.

Surveillance urinaire	Recherche de la glycosurie		Recherche de la cétonurie	
	<i>Clinitest, Clinistix, Kétodiastix, Kétodiaburtest</i>		<i>Acetest, Kétodiastix, Kétodiaburtest</i>	
Surveillance glycémique	Autopiqueurs	Lancettes	Lecteurs de glycémie	Bandelettes (B) ou électrodes (E) à utiliser
	<i>DB Optimus Glucolet Microlet One touch Ultra Soft Safe-T-Pro Softclix Vitrex Compact</i>	<i>Lancettes BD Microfine Ames lancettes Microlet Lancets Lancettes one touch ou FinePoint Autopiqueurs usage unique Lancettes Softclix Vitrex Soft 30G</i>	<i>Accu-Chek active* Ascencia Esprit 2 Ascencia confirm Ascencia Brio Finestest Freestyle Papillon Mini* Gluco touch plus Glucomen glyco Glucomen PC Glucotrend premium Medisense Optium Medisense Optium Xceed One Touch Ultra Prestige IQ</i>	<i>Accu-chek activeglucose (B) Ascencia glucodisc (E) Ascencia glucodisc (E) Ascencia Easyfill Finestest (E) Freestyle papillon (E) Gluco touch (B) GlucoMen sensor (E) GlucoMen sensor (E) Accu-chek active glucose (B) Medisense Optium plus (E) Medisense Optium plus (E) One touch Ultra (E) Prestige + (B)</i>

Ces lecteurs permettent une mesure de glycémie sur un site alternatif (avant-bras, bras ou éminences thénar et hypothénar).

► Contrôle urinaire : glycosurie et cétonurie

L'objectif de ce contrôle est de rechercher la présence de glucose, voire de corps cétoniques (dans le diabète de type 1) dans les urines à l'aide de bandelettes réactives ou de comprimés réactifs (non utilisés en pratique). Les bandelettes sont trempées dans les urines et la lecture se fait visuellement d'après une échelle (coloration en fonction de la présence de glucose, de corps cétoniques).

► Contrôle sanguin : glycémie

Les complications à long terme du diabète sont directement corrélées à l'ancienneté du diabète et surtout au niveau moyen des glycémies. Telle est la raison pour laquelle le diabétique doit absolument apprendre à exercer un autocontrôle de ses glycémies afin d'adapter les paramètres qui peuvent la faire varier (doses d'insulines, alimentation, etc.).

Le principe de l'autocontrôle glycémique consiste à obtenir une goutte de sang capillaire par piqûre au doigt (à l'aide d'un autopiqueur), à appliquer la goutte de sang sur une bandelette ou une électrode puis à lire la glycémie à l'aide d'un lecteur de glycémie.

L'autosurveillance glycémique constitue l'une des clés de la réussite de l'insulinothérapie et de l'adaptation du schéma thérapeutique. L'idéal est de réaliser 4 mesures de glycémie par jour correspondant à chacune des injections prandiales qu'accompagne un contrôle réalisé à une heure

variable selon le jour, en général 2 heures après le repas ou au coucher.

Autopiqueur

Certains autopiqueurs permettent de régler la profondeur de la piqûre en fonction de l'épaisseur et de la qualité de la peau des doigts.

D'autres appareils (*Freestyle Papillon Mini, Accu-chek Active*) permettent de se piquer dans des zones moins vascularisées de mais les résultats ne sont pas toujours concordants avec ceux pris au bout du doigt.

Conseils d'utilisation :

- se laver les mains avant piqûre, les sécher ;
- éviter l'utilisation d'alcool qui durcit la peau et peut fausser les résultats ;
- choisir de préférence les aiguilles les plus fines (0,2 mm) et les changer systématiquement après chaque piqûre ;
- préférer une piqûre sur le côté du doigt, moins sensible que la pulpe ;
- éviter les doigts de la pince (pouce et index) ;
- ne pas partager ou échanger son matériel.

Lecteurs de glycémie et bandelette

Tous les appareils actuellement sur le marché français ont été testés par les autorités sanitaires pour fournir, dans des conditions optimales, une précision de $\pm 20\%$. Certains privilégient rapidité, simplicité, portabilité alors que d'autres,

plus sophistiqués, peuvent même se connecter à un ordinateur pour éditer les résultats ainsi que des données statistiques. La plupart d'entre eux ne nécessitent qu'une microgoutte de sang pour effectuer la lecture.

Conseils d'utilisation :

- respecter les conseils d'étalonnage, de maintenance propres à chaque appareil ;
- respecter le temps de réaction recommandé (propre à chaque lecteur) ;
- faire attention aux unités pouvant être exprimées en mmol/L ou en g/L ;
- vérifier la date de péremption des bandelettes ;
- après utilisation, refermer le flacon contenant les bandelettes et le maintenir à l'abri de la lumière et de l'humidité ;
- utiliser les bandelettes adaptées au lecteur ;
- ne pas utiliser de bandelettes sales.

NB : Il existe actuellement des systèmes permettant de réaliser un enregistrement continu de la glycémie sur plusieurs jours, ceci afin d'évaluer les fluctuations glycémiques sur l'ensemble du nyctémère. Il s'agit du capteur de glucose CGMS (*Continuous Glucose Monitoring System*) fonctionnant à l'aide d'une électrode placée en sous-cutané reliée à un système d'enregistrement et du capteur de glucose *Glucoday* fonctionnant selon le principe de la microdialyse.

► Surveillance clinique

La surveillance clinique du diabétique consiste à gérer les complications aiguës et à limiter la survenue des complications chroniques. Le pharmacien insistera sur la périodicité de la consultation médicale afin de surveiller la survenue de complications chroniques cardio-vasculaires, ophtalmiques, etc. Les conseils du pharmacien concerneront essentiellement les soins des pieds (afin de prévenir les complications à type de neuropathie ou d'artérite) et les moyens de prévenir et de gérer les accidents hypoglycémiques.

• Hypoglycémies

Les accidents hypoglycémiques représentent une complication aiguë fréquente du diabète. Le patient doit être capable de les prévenir en connaissant les signes d'alerte et de gérer leur survenue.

Signes d'alerte : faim, vertiges, tremblements, troubles de la parole, fatigue, troubles de la vue, nervosité, troubles du comportement, ivresse, palpitation, maux de tête.

Conseils de prévention : ils sont essentiellement basés sur le respect strict des règles diététiques, des modalités de traitement et une adaptation de ce traitement en fonction des activités physiques, une autosurveillance régulière glycémique.

Le patient doit avoir en permanence sur lui sa carte de diabétique précisant son traitement et rappelant la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie. Il doit également avoir en permanence à portée de main l'équivalent de 15 g de glucides d'ingestion facile (quantité correspondant à 3 sucres n° 4).

Conduite à tenir :

- si le patient est conscient, absorption de 15 à 20 g de glucides (1 sucre pour 20 kg chez l'enfant) puis contrôle de la glycémie capillaire. Si la glycémie est inférieure à 0,4 g/L, deuxième prise équivalente de sucre ;
- si la prise de sucre est insuffisante, la conduite à tenir est différente en fonction du type de diabète :
 - si diabète de type 1 ou de type 2 traité par biguanides, glitazones ou inhibiteurs des α -glucosidases, une injection de glucagon peut être réalisée. Si le malaise ne disparaît pas sous glucagon, le médecin fait au patient une perfusion IV de sérum glucosé à 30 %,
 - en cas de diabète de type 2 traité par sulfamides ou répaglinide, le recours au glucagon est déconseillé (aggravation de l'hypoglycémie par hypersécrétion d'insuline).

• Hygiène corporelle

Une bonne hygiène est le meilleur moyen d'éviter les infections. Une toilette quotidienne au savon doit être effectuée en évitant les bains chauds et prolongés. Il est conseillé d'effectuer un brossage des dents après chaque repas (avec une brosse à dents souple n'irritant pas les gencives). Une surveillance bucco-dentaire devrait être faite au moins 2 fois par an.

• Soins préventifs des pieds

Le pied diabétique est un problème majeur (50 % des amputations des membres inférieurs sont réalisées chez des diabétiques et 5 à 15 % de diabétiques sont amputés). Ces chiffres justifient d'importants efforts de prévention. Il s'avère que, dans la majorité des cas, la survenue d'une ulcération de pied aurait pu être prévenue. Il est important de dépister le patient à risque podologique et ceci essentiellement par l'examen des pieds (le patient qui présente une artérite et/ou ne sent pas la douleur est à haut risque). Le pharmacien devra sensibiliser le patient à l'examen de ses pieds et pourra prodiguer les conseils suivants :

- **éviter les situations à risque :** ne pas marcher pieds nus, ne pas couper les ongles mais les limer, ne pas prendre de bains chauds ni prolongés, ne pas utiliser de bouillottes, ne pas enlever cors et callosités avec des objets tranchants mais les poncer ;
- **mettre en application les soins suivants :** examiner quotidiennement et attentivement les pieds, les laver à l'eau tiède, les sécher surtout entre les orteils, appliquer une crème hydratante si nécessaire, porter des chaussures adaptées (confortables, ne favorisant pas la transpiration) et les enlever le plus souvent possible, porter des chaussettes en coton, laine ou soie en évitant les élastiques serrant le mollet. Le diabétique devrait recourir régulièrement à des soins de pédicure. Les soins réalisés sur prescription médicale par un pédicure conventionné sont remboursables par la Sécurité sociale sans entente préalable.

En cas de plaie, le diabétique devra désinfecter avec une compresse et un antiseptique incolore et faire appel à un médecin même si la plaie est insignifiante.

Informez sur la thérapeutique et son administration

En fonction des antidiabétiques prescrits, le pharmacien doit rappeler au patient leurs règles de bonne utilisation :

- le nombre de prises et moment de ces prises (voir « Posologies et plan de prises », p. 427) ;
- les modalités d'utilisation du matériel d'administration de l'insuline (voir, « Optimisation de l'administration », p. 429) ;
- les différents effets indésirables et les médicaments susceptibles d'interagir, notamment en cas d'automédication (voir « Prévention des effets indésirables », p. 431, et « Prévention des risques majeurs », p. 431).

Conseils en termes d'hygiène de vie

► Diabète et exercice physique

L'activité physique régulière est bénéfique dans le cadre du diabète sur les plans métabolique, vasculaire et psychologique à condition d'adapter la glycémie en fonction de l'activité.

Les activités d'endurance sont les plus recommandées (jogging, randonnées, golf, natation, vélo). Par contre, certains sports sont déconseillés ou à pratiquer avec précaution et après avis médical :

- les sports de combat (arts martiaux, boxe) en raison des risques de traumatismes oculaires ;
- les sports où le risque d'hypoglycémie peut avoir des conséquences vitales (parachutisme, escalade, plongée) ;
- les sports sollicitant le système cardio-vasculaire de façon brutale (squash, haltérophilie).

En cas de complication à type d'artériopathie des membres inférieurs ou de neuropathie périphérique, il conviendra d'éviter les sports avec risque de traumatisme du pied (jogging, randonnée).

Les sports mécaniques sont interdits pour des raisons réglementaires.

► Diabète et voyage

Il est important de sensibiliser le malade à préparer soigneusement son départ.

Le patient doit se munir :

- d'une quantité suffisante en médicaments, matériels d'administration et d'autosurveillance, glucagon. À noter que les dosages en insuline ne sont pas identiques d'un pays à l'autre (certaines insulines sont dosées à 100 UI/mL, d'autres à 40 UI/mL) ;
- d'une lettre du médecin précisant les prescriptions utiles aux soins ;
- de sa carte de diabétique (servant également de justificatif au port de seringues dans les bagages en cas de passage à la douane).

Transport de l'insuline. — Il est conseillé de transporter l'insuline dans des sacs isothermiques s'il existe un risque d'exposition à des températures élevées (> 30 °C). L'insuline ne doit pas être transportée dans la soute à bagages mais en cabine dans les bagages à mains car la congélation dégrade l'insuline. Les rayons X des machines utilisées dans les aéroports n'ont aucun effet néfaste sur l'insuline.

Décalage horaire. — En cas de voyage d'est en ouest, des heures de jour sont ajoutées. Il faudra donc envisager une injection supplémentaire d'insuline rapide si le décalage est suffisant (la durée d'action d'une insuline rapide est d'environ 6 heures).

En cas de voyage d'est en ouest, des heures de jour sont soustraites. Ainsi, si le soir le patient s'administre une insuline d'action intermédiaire, il la remplacera par une insuline d'action rapide à la même dose que celle du repas de midi.

Le pharmacien pourra conseiller au patient de se procurer une carte européenne d'assurance-maladie permettant la prise en charge des frais médicaux dans les pays de la Communauté européenne.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Diabète sucré

Il se définit par son principal symptôme : l'hyperglycémie chronique résultant de la sécrétion diminuée d'insuline et/ou de la diminution de son efficacité. On distingue principalement 2 grands types de diabètes : de type 1 et de type 2. Le diabète de type 1 survient généralement avant l'âge de 20 ans et est caractérisé par une carence insulinique majeure (d'où une tendance à l'acidocétose). Le diabète de type 2 survient essentiellement après 40 ans ; il associe une insulino-résistance et une insulino-pénie.

Stratégie thérapeutique

Médicaments du diabète. — La thérapeutique du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie, seul moyen de combler la carence insulinique. Dans le cadre du diabète de type 2, des antidiabétiques oraux sont utilisés (biguanides, sulfamides hypoglycémisants, glinides, glitazones et inhibiteurs des α -glucosidases) puis l'insuline.

Les critères de choix thérapeutiques sont fonction du type de diabète. Dans le cadre du diabète de type 1, l'insulinothérapie est adaptée à chaque malade avec pour objectif essentiel l'obtention d'un équilibre glycémique correct. Le traitement comporte généralement plusieurs administrations d'insuline par jour (généralement 3 ou 4 voire moins chez le sujet âgé). Un régime normocalorique est associé à la thérapeutique médicamenteuse. Dans le cadre du diabète de type 2, la diététique est le premier geste thérapeutique avec l'instauration d'un régime souvent hypocalorique associé à une activité physique régulière. En cas d'inefficacité du régime seul, les antidiabétiques oraux seront utilisés dans un premier temps en monothérapie. Des associations médicamenteuses (bithérapie voire trithérapie) seront réalisées en cas d'échec de la monothérapie. Un recours à l'insulinothérapie sera envisagé en cas d'échec des antidiabétiques oraux.

Optimisation posologique. — Lors d'associations médicamenteuses, des adaptations posologiques seront parfois nécessaires. Certains médicaments majorent notamment l'effet hypoglycémiant de l'insuline mais surtout des sulfamides hypoglycémisants et des glinides. En ce qui concerne les biguanides, il faudra être vigilant vis-à-vis de l'association avec les diurétiques et les produits de contraste iodés qui augmentent le risque d'acidose lactique (surveillance de la créatininémie, suspension temporaire du biguanide lors d'exploration radiologique). Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie de la rosiglitazone lors d'une association avec un inhibiteur ou un inducteur du CYP 2C8.

Optimisation de l'administration. — L'insuline est généralement administrée par voie sous-cutanée soit de façon classique

à l'aide de seringues et aiguilles à usage unique, soit à l'aide de stylos injecteurs (méthode de plus en plus utilisée), soit à l'aide de pompes portables (plus rare). L'utilisation de ce matériel doit faire l'objet d'une information précise du patient. Le choix du site d'injection est un élément essentiel de la qualité du contrôle glycémique.

Prévention de l'iatropathologie

L'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique ou toute autre situation susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère contre-indiquent l'utilisation des biguanides (risque d'acidose lactique) et des sulfamides hypoglycémisants (risque d'accumulation toxique). Les inhibiteurs des α -glucosidases sont contre-indiqués en cas de pathologie digestive. Les glitazones ne doivent pas être administrées en cas d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance hépatique. Il est contre-indiqué d'associer un sulfamide hypoglycémiant au miconazole, le répaglinide au gemfibrozil. Les associations antidiabétique-danazol, antidiabétique-alcool, sulfamide hypoglycémiant-phénylbutazone par voie générale, rosiglitazone-gemfibrozil et inhibiteur des α -glucosidases-adsorbants intestinaux ou enzymes digestives sont déconseillées. Les principaux effets indésirables des insulines concernent essentiellement le risque d'hypoglycémie (respect impératif des règles hygiénodietétiques associé à une surveillance glycémique) et les lipodystrophies (varier les sites d'injection). Les biguanides peuvent provoquer une acidose lactique si un respect strict des contre-indications n'est pas effectué. Le problème majeur des sulfamides hypoglycémisants et des glinides réside dans le risque d'hypoglycémie (respect strict des contre-indications). Les glitazones entraînent une prise de poids et peuvent également provoquer une rétention hydrosodée susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque. Quant aux inhibiteurs des α -glucosidases, ils provoquent des troubles digestifs qui représentent la principale cause d'arrêt de traitement (prise du médicament recommandée en début de repas).

Conseils au patient

La surveillance biologique est un élément essentiel dans le suivi du diabétique avec notamment une autosurveillance basée sur le contrôle urinaire (glycosurie voire cétonurie en cas de diabète insulino-dépendant) et sanguin (glycémie). En ce qui concerne la surveillance clinique, le pharmacien pourra insister sur les moyens de prévenir et de gérer les accidents hypoglycémiques et sur l'hygiène corporelle notamment les soins des pieds.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas N° 1. Monsieur A., 48 ans, se rend à une visite médicale à la médecine du travail. Le médecin constate chez ce patient un surpoids et une répartition androïde des graisses (avec un tour de taille sur tour de hanche > 0,95). Monsieur A. précise que depuis environ un mois il est sujet à une soif importante et qu'il urine beaucoup. L'examen des urines à l'aide de bandelettes réactives met en évidence une glycosurie. Le médecin pratique alors une détermination de la glycémie capillaire dont la valeur est de 2,2 g/L.

QUESTIONS

1. Parmi ces propositions, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s)?

- a) Le patient présente des signes cliniques et biologiques évocateurs d'un diabète.
- b) L'âge du patient oriente vers un diabète de type 2.
- c) La répartition androïde des graisses est évocatrice d'un diabète de type 2.
- d) Le diabète de type 2 a tendance à évoluer vers l'acidocétose.
- e) Le médecin doit faire pratiquer une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale pour confirmer le diagnostic du diabète.

Monsieur A. présente un diabète de type 2 avec une glycémie à jeun de 1,4 g/L confirmée par 2 mesures.

2. Quelle stratégie devra être adoptée en première intention chez ce patient?

- a) Prescription d'un biguanide en première intention.
- b) Prescription d'un sulfamide hypoglycémiant en première intention.
- c) Prescription d'un biguanide associé à un régime alimentaire.
- d) Prescription d'un sulfamide hypoglycémiant associé à un régime alimentaire.
- e) Instauration d'une alimentation hypocalorique associée à une activité physique régulière.

Après plusieurs mois d'une alimentation équilibrée associée à une activité physique régulière (marche, vélo), la glycémie à jeun de Monsieur A. est toujours élevée (1,60 g/L). Le médecin décide alors d'entreprendre un traitement médicamenteux et prescrit *Glucophage* 850 à la posologie de 2 comprimés par jour.

3. Parmi ces propositions, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s)?

- a) La metformine ne modifie pas l'insulinosécrétion. Elle est active sur l'insulinorésistance.

- b) La metformine n'est pas contre-indiquée chez l'insuffisant rénal.
- c) La metformine peut entraîner des troubles digestifs.
- d) Étant donné le surpoids présenté par Monsieur A., il aurait été préférable de prescrire d'emblée un sulfamide hypoglycémiant.
- e) La metformine peut provoquer une acidose lactique si les contre-indications ne sont pas respectées.

Après 4 semaines de traitement, l'objectif glycémique n'est toujours pas atteint. La posologie de la metformine est alors augmentée à 3 comprimés par jour mais sans résultat. Par conséquent, une association à un sulfamide hypoglycémiant est instaurée. La prescription est la suivante :

- *Glucophage* 850 : 3 comprimés par jour ;
- *Hémi-daonil* : 1 comprimé matin et soir ou matin et midi selon la glycémie.

4. Parmi les réponses suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exactes?

- a) Les sulfamides hypoglycémiantes présentent un risque d'hypoglycémie.
- b) Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent entraîner une acidose lactique si les contre-indications ne sont pas respectées.
- c) Les sulfamides hypoglycémiantes sont contre-indiqués en association avec le miconazole.
- d) Les sulfamides hypoglycémiantes entraînent des hypoglycémies nécessitant l'injection immédiate de glucagon.

Monsieur A. doit subir un examen radiologique nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

5. Quelle sera l'attitude thérapeutique?

- a) Arrêt de la metformine 48 heures avant l'examen, puis reprise 48 heures après.
- b) Arrêt du traitement antidiabétique 48 heures avant l'examen, puis reprise 48 heures après.
- c) Arrêt de la metformine le jour de l'examen.
- d) Maintien du traitement pendant la durée de l'examen avec surveillance de la créatininémie.

RÉPONSES

1. a), b), c)

a), b), c) Le patient présente en effet certains signes évocateurs d'un diabète à savoir une polydipsie et une polyurie. La valeur de glycémie capillaire obtenue ainsi que la glycosurie confirme l'hyperglycémie. Le patient semble présenter un diabète de type 2, étant donné son âge (> 40 ans), son surpoids et la répartition androïde des graisses (facteur clinique d'insulinorésistance).

- d)** C'est le diabète de type 1 et non le diabète de type 2 qui évolue vers l'acidocétose en raison d'une carence insulinaire majeure (le glucose ne peut plus servir de combustible cellulaire et l'organisme mobilise une quantité accrue d'acides gras d'où augmentation des taux sanguins d'acides gras et de leurs métabolites, les corps cétoniques).
- e)** Il n'est pas nécessaire de pratiquer une HGPO pour diagnostiquer un diabète. Une personne est considérée comme diabétique si elle présente les signes cliniques évocateurs du diabète avec une glycémie > 2 g/L ou si la glycémie à jeun est $> 1,26$ g/L (valeur confirmée par une seconde mesure un autre jour).
- 2. e)** Il s'agit d'un diabète de type 2 chez un patient présentant un surpoids. La mise en place d'une restriction calorique peut suffire à obtenir un équilibre glycémique correct. Par conséquent, une alimentation hypocalorique associée à une activité physique régulière sera réalisée en première intention avant toute thérapeutique médicamenteuse.
- 3. a), c), e)**
- a)** La metformine est un biguanide. Elle ne modifie pas l'insulinosécrétion. Elle agit uniquement au niveau extrapancréatique en améliorant la sensibilité des tissus cibles à l'insuline et en augmentant l'utilisation périphérique du glucose. Elle n'a pas une action hypoglycémiante mais évite l'apparition d'une hyperglycémie.
- b)** La metformine est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal (créatininémie > 135 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme et > 110 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme) en raison du risque d'acidose lactique.
- c)** La metformine est responsable de troubles digestifs fréquents mais généralement transitoires. La prise du biguanide au cours du repas et l'augmentation progressive des doses peuvent prévenir l'apparition de ces troubles.
- d)** Monsieur A. présente un surpoids, par conséquent les sulfamides ne sont pas conseillés en première intention (ils entraînent eux-mêmes une prise de poids). Il est préférable d'utiliser la metformine en première intention.
- e)** Le risque des biguanides (rare mais mortel dans 50 % des cas) est l'acidose lactique, favorisée par l'insuffisance rénale, hépatique et toute autre situation entraînant une hypoxie tissulaire. Par conséquent, ces situations représentent des contre-indications à l'utilisation de la metformine.
- 4. a), c)**
- a)** L'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave des sulfamides hypoglycémiant est l'hypoglycémie d'où la nécessité de respecter strictement les contre-indications, d'être vigilant vis-à-vis des associations médicamenteuses et d'informer le diabétique, de même que son entourage, des symptômes d'hypoglycémie et des facteurs la favorisant.
- b)** Ce sont les biguanides et non les sulfamides qui peuvent entraîner une acidose lactique.
- c)** Les sulfamides hypoglycémiant sont contre-indiqués en association avec le miconazole (par voie générale et en gel buccal) du fait du risque de manifestations hypoglycémiques majeures.
- d)** Dans le cadre d'une hypoglycémie sous sulfamide hypoglycémiant, le recours au glucagon est déconseillé car il peut aggraver l'hypoglycémie par hypersécrétion d'insuline. Si le resucrage est inefficace ou si la personne est inconsciente, il faudra injecter du glucosé 30 % en IV.
- 5. a)** En raison du risque accru d'acidose lactique lors d'une association entre biguanides et produits de contraste iodés, il est nécessaire de suspendre le traitement par la metformine si une exploration radiologique est réalisée. Le protocole consiste à arrêter ce biguanide 48 heures avant l'exploration et de ne le restaurer que 48 heures après l'examen (une hydratation du patient est également conseillée pendant la durée de l'examen).

Cas n° 2. Jacques B., 20 ans (1,80 m ; 70 kg), étudiant, sportif, se rend à la médecine préventive universitaire pour une visite médicale. Il dit être très fatigué depuis quelques mois. Il a tendance à maigrir alors que son appétit est maintenu. En fait, il pense que ces symptômes sont dus au travail et au stress des examens qui approchent. L'analyse des urines à l'aide de bandelettes réactives met en évidence une glycosurie. Le médecin fait pratiquer une détermination de la glycémie à jeun : la valeur obtenue est de 1,6 g/L confirmée par une deuxième mesure le lendemain. Le diagnostic de diabète de type 1 est posé. Jacques B. est hospitalisé et une insulinothérapie est instaurée.

QUESTIONS

1. Parmi ces propositions, la (les)quelle(s) est (sont) exacte(s)?

- a)** L'insulinothérapie doit être associée à une alimentation hypocalorique.
- b)** L'insulinothérapie doit être associée à une alimentation normocalorique équilibrée.
- c)** Dans le cadre du diabète de type 1, aucun régime est nécessaire.
- d)** Les doses d'insuline sont exclusivement déterminées à partir du poids du patient.
- e)** Un schéma thérapeutique à 4 injections par jour semble approprié au cas de Jacques B.

À l'hôpital, l'insulinothérapie est débutée à la dose journalière de 20 UI. Les doses d'insuline sont augmentées progressivement de 2 UI par injection et par jour jusqu'à la dose journalière de 34 UI répartie selon un schéma thérapeutique à 3 injections par jour :

- Humalog Pen : 6 UI le matin, 4 UI à midi, 4 UI le soir ;
- Lantus Solastar : 20 UI le soir.

2. Parmi ces propositions, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s)?

- a) *Lantus Solastar* doit être agité avant utilisation.
- b) Les stylos jetables d'insuline se conservent au réfrigérateur.
- c) Les injections d'insulines se feront par voie IV.
- d) Le site d'injection n'a aucune incidence sur l'équilibre glycémique.

3. Parmi ces propositions, la (les)quelle(s) est (sont) exacte(s)?

- a) L'insuline provoque des accidents hypoglycémiques.
 - b) L'insuline est responsable des lipodystrophies souvent observées chez les diabétiques de type 1.
 - c) L'association insuline-miconazole est contre-indiquée.
 - d) La prise d'alcool est déconseillée si le patient est traité par insuline.
 - e) L'insuline est contre-indiquée chez la femme enceinte.
- Jacques B. sort de l'hôpital avec une ordonnance comportant les stylos à insuline jetables mentionnés ci-dessus, ainsi que le matériel suivant :
- *Kétodiasstix*: 1 boîte de 50;
 - *One Touch Ultra Soft*: 1;
 - *Lancettes One Touch Ultra Soft*: 1 boîte;
 - *Gluko Touch Plus*: 1;
 - Bandelettes *Glucotouch*: 1 boîte.

4. En vous aidant de l'ordonnance ci-dessus, préciser en quoi consiste l'autosurveillance biologique du diabète de type 1. Quel est le matériel nécessaire à cette autosurveillance?

Jacques B. est bien équilibré par le traitement mis en œuvre. Il se sent bien et décide d'aller se présenter à ses examens universitaires. La première épreuve débute à 9 heures et se poursuit jusqu'à midi. À la sortie de l'épreuve, Jacques B. éprouve soudain une sensation de faim, des vertiges, il devient pâle et ressent des palpitations.

5. Quelle est l'attitude immédiate à adopter vis-à-vis de ces symptômes?

- a) Pratiquer une injection d'insuline.
- b) Transporter Jacques B. d'urgence à l'hôpital.
- c) Faire absorber à Jacques B. une ration glucidique (quelques morceaux de sucre).
- d) Ne rien faire de particulier, ces symptômes sont transitoires et vont disparaître spontanément.

- d) La mise en route d'un traitement par insuline se fait en milieu hospitalier, le plus souvent de façon empirique. Les besoins en insuline varient avec chaque diabétique et pour un même sujet selon différents paramètres (heure, activité, état de santé, repas). Les doses d'insuline seront donc adaptées en fonction du contrôle glycémique et des facteurs éventuels de déséquilibre (activité sportive, alimentation, rythme de vie, etc.).
- e) Jacques B. est jeune, sportif : un schéma à 4 injections par jour semble intéressant pour obtenir un bon équilibre glycémique.

2. b)

- a) Le stylo jetable *Lantus Solastar* contient un analogue lent de l'insuline. Il s'agit d'une solution qui ne nécessite pas d'être agitée avant utilisation. Par contre les insulines NPH sont des suspensions et doivent impérativement être mélangées avant utilisation.
- b) L'insuline se conserve au réfrigérateur mais reste stable environ 3 semaines à température ambiante.
- c) Les injections d'insuline à l'aide de stylos se font en sous-cutané. La voie IV est une voie réservée au traitement des décompensations acidocétosiques par les insulines rapides uniquement.
- d) Le choix du site d'injection est un élément essentiel à la qualité du contrôle glycémique. Les vitesses d'absorption de l'insuline en fonction des lieux d'injection sont réparties de la façon suivante (du plus rapide au plus lent) : abdomen > épaule > fesse > cuisse. Les recommandations consistent à recourir au même site pour un horaire donné.

3. a), b), d)

- a) L'insuline peut provoquer des hypoglycémies. Ce risque est lié à un excès d'insuline par rapport à l'alimentation et à l'activité physique. D'où la nécessité d'une surveillance stricte de la glycémie et un respect des règles hygiéno-diététiques.
 - b) L'insuline est responsable de lipodystrophies, amas graisseux situés au niveau des sites d'injection. Le changement régulier de site d'injection limite ce phénomène (tout en respectant les recommandations consistant à recourir à un même site pour un horaire donné).
 - c) L'association insuline/miconazole n'est pas contre-indiquée. Le miconazole est contre-indiqué en association avec les sulfamides hypoglycémisants en raison des risques d'hypoglycémie.
 - d) La prise d'alcool est déconseillée avec tous les antidiabétiques en raison de la majoration par l'alcool des réactions hypoglycémiques.
 - e) L'insuline est utilisée chez la femme enceinte diabétique et prend même le relais des antidiabétiques oraux en cas de diabète de type 2.
- 4.** L'autosurveillance biologique du diabète de type 1 consiste en un contrôle sanguin (glycémie) et un contrôle urinaire (glycosurie et cétonurie) si la glycémie > 2,5 à 3 g/L. Le contrôle urinaire est réalisé à l'aide de bandelettes réactives (*Kétodiasstix* permet la recherche du glucose et des corps cétoniques dans les urines).

RÉPONSES**1. b), e)**

- a), b), c) L'insulinothérapie doit toujours être associée à une alimentation équilibrée. Dans le cas du diabète de type 1, l'apport alimentaire est normocalorique équilibré avec fragmentation des apports glucidiques.

Le contrôle sanguin consiste en une détermination de la glycémie capillaire. Il nécessite un autopiqueur pour réaliser la piqûre au bout du doigt (ex. *One Touch Ultra Soft avec ses lancettes*), une bandelette réactive pour déposer la goutte de sang (ex. : Bandelettes *Glucotouch*). La lecture de la glycémie est faite automatiquement avec un lecteur de glycémie (ex. : *Glucotouch Plus*).

5. c)

- a) L'insuline produit l'effet inverse, elle va majorer l'hypoglycémie.
- b) Il n'est probablement pas nécessaire d'amener Jacques B. aux urgences immédiatement car un simple resucrage peut résorber les symptômes d'hypoglycémie.

provoqués ici par l'augmentation de l'activité de Jacques B. sans adaptation anticipée de ses doses d'insuline.

- c) La conduite à tenir devant une hypoglycémie consiste à resucrer le diabétique (faire absorber 15 à 20 g de glucides au patient s'il n'est pas inconscient). Si ce resucrage n'est pas suffisant (ou si le patient est inconscient) une injection de glucagon sera réalisée (sauf si le patient présente un diabète de type 2 et est traité par sulfamide hypoglycémiant). En cas d'échec, du glucosé 30 % sera administré par voie IV.
- d) Il faut agir et resucrer le patient car une hypoglycémie peut évoluer vers un coma.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AFFSAPS. — Recommandations de bonnes pratiques. *Traitement médicamenteux du diabète de type 2*, février 1999.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. — Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006, 29 suppl, S43-S48.
- ANAES. — Principe de dépistage du diabète de type 2, 2003. <http://www.anaes.fr/> (consulté le 18 août 2006).
- BARDELAY G. — Hépatites dues à l'acarbose. *Revue Prescrire*, 1998, 18, 841.
- BLOOMGARDEN Z.T. — Insulin treatment and type 1 diabetes topics. *Diabetes Care*, 2006, 29 (4), 936-944.
- BLOOMGARDEN Z.T. — Thiazolidinediones. *Diabetes Care*, 2005, 28 (2), 488-493.
- COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS DE GÉRIATRIE. — Le diabète du sujet âgé. In: *Corpus de gériatrie*. Édition et communication, 2004, tome 2, 62-70.
- DANEMANN D. — Type 1 diabetes. *Lancet*, 2006, 367, 847-858. Diabnet. <http://www.diabnet.com/> (consulté le 18 août 2006).
- DIABSURF. <http://www.diabsurf.com/> (consulté le 18 août 2006).
- DORCHY H., STERNON J. — Insulin analogues : place of detemir (levemir). *Rev. Med. Brux.*, 2006, 27 (2), 89-94.
- DOROSZ P. — *Guide pratique des médicaments*. 26^e éd. Maloine, Paris, 2006.
- DOUCET J. — Use of antidiabetic drugs in elderly patients. *Diabetes Metab.*, 2005, 31 (2S), 5S98-5S104.
- ÉCHALLIER P.-Y. — Règles d'utilisation des antidiabétiques oraux et de l'insuline chez les sujets de plus de 70 ans. *Glucorama*, 1997, Hors série 2, 1-7.
- FAGOT J. ET LE COMITÉ DE RÉDACTION. — Traitement du diabète de type 2 : place des nouveaux antidiabétiques oraux. *Dossier du CNHIM*, 2001, XXII, 4, 3-89.
- FONTAINE P. — Diabète gestationnel. *Rev. Prat.*, 2003, 53 (17) : 1894-1899.
- GARBER A.J. — Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs*, 2006, 66 (1), 31-49.
- GIN H., RIGALLEAU V., BAILLET L. — Diététique et activité physique dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. *Rev. Prat.*, 2003, 53, 1074-1077.
- GRIMALDI A. — *Guide pratique du diabète*. 3^e éd. Masson, Paris, 2005.
- GUERCI B., SAUVANET J.P. — Subcutaneous insulin : pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab.*, 2005, 31 (Pt2) : 4S7-4S24.
- HALIMI S. — Les glitazones. *Rev. Med. Int.*, 2005, 26 : 54-57.
- HALIMI S. — Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2. *Rev. Prat.*, 2003, 53, 1079-1085.
- HALIMI S. — Traiter plus tôt et plus intensivement : nouvelles orientations dans la prise en charge glycémique du diabète de type 2. *Officiel Santé*. 2005, mars/avril, 40-47.
- HANAIRE H. — Nouvelles insulines et nouvelles voies d'administration de l'insuline. *Officiel Santé*. 2005, mars/avril, 57-58.
- HAUTE AUTORITE DE SANTÉ. — Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, 2005. <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 18 août 2007).
- HAUTE AUTORITE DE SANTÉ. — Recommandations professionnelles : traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Novembre 2006. <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 18 août 2007).
- HIRSCH I.B. — Insulin analogues. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 174-183.
- HOLMAN R.R. — Long-term efficacy of sulfonylureas : a United Kingdom prospective diabetes study perspective. *Metabolism*, 2005, 55 (5 Suppl 1), S2-S5.
- La Revue Prescrire. — Rosiglitazone (Avandia), pioglitazone (Actos). *Rev. Prescrire*, 2002, 22 (231), 569-577.
- La Revue Prescrire. — Insuline glargine (LANTUS). *Rev. Prescrire*, 2005, 25 (261), 325-331.
- La Revue Prescrire. — Autosurveillance glycémique. *Rev. Prescrire*, 2005, 25 (266), 769-775.
- La Revue Prescrire. — Insuline détémir (Levemir). *Rev. Prescrire*, 2006, 26 (271), 245-250.
- La Revue Prescrire. — Rosiglitazone (Avandia), pioglitazone (Actos). *Rev. Prescrire*, 2002, 22 (231), 569-577.
- La Revue Prescrire. L'insuline dans le diabète de type 2. *Rev. Prescrire*, 2005, 25 (261), 355-362.
- MANDAL T.K. — Inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 2005, 62 (13), 1359-1964.
- OUSSET S., LABRANDE C., NICOLINO C. ET AL. — Insulines : utilisation pratique. *Dossier du CNHIM*, 2006, XXVII, 3, 5-64.

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

- OWENS D.R. — Repaglinide : a new short-acting insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 29 (suppl. 2), 30-37.
- PASSA P. — Examens utiles et inutiles dans le diabète de type 2. *Rev Prat*, 2003, 53, 1069-1073.
- PERLEMUTER L., SELAM J.L., COLLIN DE L'HORTET G. — *Diabète et maladies métaboliques. Connaissances et pratiques*. 4^e éd. Abrégés Masson, Paris, 2003.
- RICHARD D. — Diabète et insulinothérapie : la recherche de l'équilibre glycémique. *Le Moniteur Hospitalier*, 2001, 133, 14-24.
- SKYLER J.S., WEINSTOCK R.S., RASKIN P. *et al.* — Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects : a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*, 2005, 28 (7) : 1630-1635.
- SLAMA G. — Hypoglycémie. *Rev. Prat*, 1998, 48, 1821-1826.
- GUERCI B. — Metformine et glitazones : une logique antidiabétique. *A.I.M.*, 2003, 91, 28-30.
- THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITIS. — Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitis. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197.
- THÉRIAQUE. — Internet : <http://www.theriaque.org/> (consulté le 7 août 2006).
- TRISSEL L.A. — *Handbok on injectable drugs*, 12^e éd., ASHP, Bethesda, 2003, 796-802.
- UKPDS Group. — *Lancet*, 1998, 352, 854-865.
- URAKAMI T. — How should we treat type 2 diabetes in youth ? *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2005, 3 (1), 33-39.
- ZAROVITZ B.J. — Management of diabetes mellitus in older persons. *Geriatr. Nurs.*, 2006, 27 (2), 77-82.
- VIDAL. — *Dictionnaire*. Éditions du Vidal, Paris, 2006.
- YKI-JÄRVINEN H. — Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351 : 1106-1118.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	444
Physiopathologie	444
Athérosclérose	445
Médicaments utilisés	445
Classification des hypolipidémiants	445
Mécanisme d'action	446
Relation structure-activité	447
Pharmacocinétique	447
Critères de choix thérapeutique	449
Traitement de l'adulte	449
Traitement de l'hypercholestérolémie	449
Traitement de l'hypertriglycéridémie	453
Traitement des dyslipidémies primaires	453
Traitement des dyslipidémies secondaires	453
Chez l'enfant	453
Chez la femme enceinte	454
Chez la femme allaitante	454
Chez la personne âgée	454
Optimisation thérapeutique	454
Optimisation posologique	454
Posologies et plan de prises	454
Adaptation posologique	455
Prévention de l'iatropathologie	457
Prévention des risques majeurs	457
Prévention des effets indésirables	458
Conseils au patient	459
CE QU'IL FAUT RETENIR	460
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	460
Références bibliographiques	462

22

Traitement des dyslipidémies

Chantal Pharand

*B. Pharm, Pharm. D., BCPS
Professeur agrégé, faculté de pharmacie,
Université de Montréal;
pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
Montréal, Québec, Canada*

David Williamson

*B. Pharm., M. Sc., BCPS
Professeur adjoint de clinique, faculté de pharmacie
Université de Montréal
pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
Montréal, Québec, Canada*

Nous remercions

Marilyne Rave

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon, France,
pour la relecture de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Les dyslipidémies consistent en une modification des concentrations plasmatiques de lipides. Les principaux lipides plasmatiques sont : le cholestérol, les triglycérides, les esters de cholestérol, les acides gras et les phospholipides. Alors que le cholestérol est essentiel à la formation des membranes cellulaires et à la synthèse de certaines hormones et des sels biliaires, les triglycérides sont une source d'acides gras libres. Ils constituent une réserve d'énergie au niveau du tissu adipeux et peuvent être utilisés directement par les muscles comme source d'énergie. Les cellules obtiennent le cholestérol nécessaire à leur fonctionnement de deux façons, soit par synthèse intracellulaire, soit par extraction de la circulation systémique. Les lipides circulants, le cholestérol et les triglycérides peuvent être extraits de l'alimentation ou synthétisés par le foie. Le cholestérol intracellulaire est stocké sous sa forme estérifiée.

Comme les lipides ne sont pas solubles dans l'eau, leur transport est assuré par les lipoprotéines. On distingue six classes de lipoprotéines :

- les chylomicrons ;
- les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) ;
- les IDL (*Intermediate Low Density Lipoprotein*) ;
- les LDL (*Low Density Lipoprotein*) ;
- les HDL (*High Density Lipoprotein*) ;
- la lipoprotéine (a) [Lp (a)].

Toutes les particules de lipoprotéines ont la même structure de base formée de lipides et de protéines. Elles sont sphériques et constituées de deux parties : la surface et le noyau. La surface est composée de lipides hydrophiles, soit les phospholipides et le cholestérol libre, et de protéines, les apoprotéines. Le noyau contient, quant à lui, les lipides hydrophobes, soit les triglycérides et le cholestérol estérifié. Cette structure permet ainsi le transport des lipides insolubles dans le sang.

Parmi les lipoprotéines, les chylomicrons sont les plus grosses et les moins denses, alors que les HDL sont les plus petites et les plus denses (tableau 22.1). Plus une lipoprotéine contient de triglycérides, moins elle est dense. Cependant, les grandes classes de lipoprotéines sont hétérogènes. Par exemple, on retrouve des LDL de

grosseurs variables. Les petites (plus denses) LDL ont un pouvoir athérogénique plus grand que les grosses LDL.

Une fois ingérés, les lipides alimentaires émulsionnés grâce aux sels biliaires sont hydrolysés et absorbés par la muqueuse intestinale, puis réestérifiés et mis en circulation sous forme de chylomicrons. L'apport alimentaire quotidien est d'environ 100 g de triglycérides et 0,2 à 0,5 g de cholestérol.

Une fois dans la circulation, les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés par la lipase lipoprotéique située sur l'endothélium vasculaire. Les acides gras libérés sont captés par les cellules adipeuses et les muscles puis, reconstitués en triglycérides. Les constituants en surplus à la surface des chylomicrons (phospholipides, cholestérol libre, apo-A, apo-C) sont transférés aux HDL. Le résidu de chylomicron qui en résulte est par la suite capté par les cellules hépatiques qui convertissent le cholestérol en sels biliaires ou le redistribue à d'autres tissus.

À partir du glycérol et des acides gras libérés par le tissu adipeux, produit sur place ou provenant de sucres alimentaires, le foie fabrique des triglycérides, mis en circulation sous forme de VLDL qui contiennent aussi du cholestérol. Le rapport triglycérides/cholestérol des VLDL est d'environ 4,0.

Les triglycérides des VLDL sont également hydrolysés par la lipase lipoprotéique de l'endothélium vasculaire. Les acides gras ainsi libérés sont distribués aux tissus adipeux et aux muscles. Le résidu de VLDL, l'IDL, se retrouve relativement enrichi en cholestérol estérifié. Alors que les VLDL peuvent être athérogéniques dans certaines conditions, le potentiel athérogénique des IDL paraît indiscutable. Une certaine proportion des IDL est éliminée de la circulation par le foie. La lipase hépatique hydrolyse les triglycérides des IDL restantes. La diminution du contenu en triglycérides des IDL conduit à la formation des LDL, dont le contenu en cholestérol constitue environ 70 % de la cholestérolémie totale. Les LDL sont spécifiquement reconnues par des récepteurs cellulaires reconnaissant l'apoprotéine B. Ces récepteurs sont présents à la surface des membranes cellulaires de tous les tissus, mais surtout dans le foie. Lorsque les LDL se lient à ces récepteurs, l'endocytose permet au complexe récepteur-LDL de pénétrer dans la cellule où il est dissocié. Le cholestérol est alors transféré à un réservoir de cholestérol intracellulaire. Comme l'apoprotéine B est contenue dans plusieurs particules athérogènes (LDL, IDL et VLDL), la mesure de celle-ci pourrait être un indicateur plus précis de maladies coronariennes que les LDL.

Tableau 22.1. Caractéristiques des lipoprotéines.

Lipoprotéines	Diamètres (Å)	Densités	Principaux lipides	Apoprotéines
Chylomicrons	900-5 000	< 0,94	Triglycérides alimentaires	AI, AII, AIV, B-48, CI, CII, CIII
VLDL	500	0,094-1,006	Triglycérides endogènes	B-100, CI, CII, CIII, E
IDL	300	1,006-1,019	Cholestérol, triglycérides	B-100, E
LDL	200	1,019-1,063	Cholestérol	B-100
HDL	50	1,063-1,210	Cholestérol	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII
Lp (a)	250	1,055-1,120	Cholestérol	B-100, Apo (a)

Les HDL sont synthétisées par le foie et l'intestin. Elles permettent de transporter le cholestérol libre des tissus vers le foie et les reins où il est catabolisé. Par conséquent, un individu présentant des niveaux bas de HDL (< 1 mmol/L selon l'Afssaps, 2005) présente un risque élevé de maladie coronarienne en raison d'une capacité diminuée à éliminer l'excès de cholestérol circulant.

Athérosclérose

Une des premières étapes dans le développement de l'athérosclérose est le mouvement de LDL circulantes vers l'espace sous-endothélial. Ce phénomène est directement relié à une quantité excessive de LDL en circulation et se trouve induit par l'hypertension, le tabagisme, le stress, etc. Les LDL natives ne contribuent pas vraiment au développement de l'athérosclérose. Ce sont plutôt des LDL modifiées qui en sont le facteur clé. Sitôt après l'entrée dans l'espace sous-endothélial, les LDL sont modifiées principalement par oxydation ce qui induit une attraction des monocytes. Une fois recrutés dans l'espace sous-endothélial, ces monocytes sont transformés en macrophages qui ingèrent les LDL oxydées et deviennent des cellules spumeuses. L'accumulation de ces cellules spumeuses conduit à la formation de la strie lipidique qui est reconnue comme étant le précurseur de l'athérosclérose.

Les dyslipoprotéïnémies peuvent apparaître de façon isolée ou constituer une dyslipidémie de type mixte (tableau 22.2). Elles peuvent également dépendre d'une cause primaire (génétique) ou d'une cause secondaire (tableau 22.3). Il est bien entendu qu'une multitude de désordres lipidiques peut exister. Cependant, seulement quelques-uns sont réellement communs et d'importance clinique (tableau 22.4). Ils peuvent résulter d'un trouble d'élimination ou de synthèse d'une lipoprotéine.

Tableau 22.2. Classification de Fredrickson-Levy-Lees.

Types	Élévations des lipoprotéines
I	Chylomicrons
IIa	LDL
IIb	LDL + VLDL
III	IDL
IV	VLDL
V	VLDL + chylomicrons

Tableau 22.3. Causes secondaires de dyslipidémie.

Hypercholestérolémie
Hypothyroïdie Syndrome néphrotique, cirrhose biliaire, cholestase Médicaments (ciclosporine, progestérone)
Hypertriglycéridémie
Diabète Obésité Insuffisance rénale Alcool Médicaments (œstrogènes, β-bloquants non sélectifs)
Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie
Diabète Obésité Hypothyroïdie Médicaments (corticostéroïdes, thiazidiques)
Normolipidémie
Tabagisme Diabète

Tableau 22.4. Caractéristiques des principales dyslipidémies.

Désordres	Problèmes métaboliques	Effets sur les lipoprotéines
Hypercholestérolémie familiale	Récepteurs des LDL dysfonctionnels ou absents	↗ LDL
Dys-β-lipoprotéïnémie	↘ de l'élimination des VLDL restants	↗ VLDL restants, ↗ IDL
Hypercholestérolémie polygénique	↘ de l'élimination des LDL	↗ LDL
Hyperlipidémie familiale combinée	↗ production d'apoB et de VLDL	↗ cholestérol et/ou triglycérides
Hyperapo-β-lipoprotéïnémie familiale	↗ production d'apoB	↗ apoB
Hypo-α-lipoprotéïnémie	↗ catabolisme des HDL	↘ HDL

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Il existe quatre classes de médicaments utilisés dans le traitement des dyslipidémies. Ils agissent par divers mécanismes sur la biosynthèse, le catabolisme ou l'absorption des lipides. De plus, certains agents (les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) semblent posséder

d'autres effets dits pléiotropiques, qui pourraient expliquer une partie de leur efficacité clinique.

Classification des hypolipémiants

Les différents médicaments commercialisés et utilisés dans le traitement des dyslipidémies sont classés dans les tableaux 22.5 à 22.8 (Vidal, 2006).

Tableau 22.5. Agents utilisés dans le traitement des dyslipidémies.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase			
atorvastatine	<i>Tahor</i>	Comprimé	10, 20, 40, 80 mg
fluvastatine	<i>Lescol, Fractal</i>	Gélule Comprimé LP	20, 40 mg 80 mg
lovastatine		Comprimé	20, 40 mg
pravastatine	<i>Vasten, Elisor</i>	Comprimé	10, 20, 40 mg
rosuvastatine	<i>Crestor</i>	Comprimé	5, 10, 20 mg
simvastatine	<i>Zocor, Lodalès</i>	Comprimé	5, 20, 40 mg
Fibrates			
bézafibrate	<i>Béfizal</i>	Comprimé Comprimé LP	200 mg 400 mg
ciprofibrate	<i>Lipantor</i>	Gélule	100 mg
fénofibrate	<i>Lipanthyl</i> <i>Sécalip, Fegenor, Lipirex</i>	Gélule micronisée Gélule	67, 160, 200 mg 100, 300 mg
gemfibrozil	<i>Lipur</i>	Comprimé	450 mg
Séquestrants d'acides biliaires			
colestyramine	<i>Questran</i>	Poudre	4 g
Autres			
benfluorex	<i>Médiator</i>	Comprimé	150 mg
ézétimibe	<i>Ezetrol</i>	Comprimé	10 mg
ézétimibe + simvastatine	<i>Inegy</i>	Comprimé	10 mg/20 mg 10 mg/40 mg
acide nicotinique	<i>Niaspan</i>	Comprimé LP	375, 500, 750 et 1 000 mg
tiadénol	<i>Fonlipol</i>	Comprimé	400 mg

Les spécialités génériques ne sont pas précisées dans le tableau. LP : libération prolongée.

Mécanisme d'action

► Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou « statines »

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase inhibent, au niveau du foie, l'enzyme responsable de la transformation intracellulaire de la HMG-CoA en mévalonate, une étape clé dans la synthèse endogène du cholestérol (figure 22.1). Cette inhibition entraîne une augmentation des récepteurs à LDL hépatiques et, en conséquence, augmente leur catabolisme. L'augmentation des récepteurs à LDL hépatiques entraîne également une diminution, à un degré moindre, des IDL et des VLDL. L'effet résultant de la majorité des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sur les lipoprotéines plasmatiques est une réduction significative des LDL, une diminution modérée des triglycérides et une augmentation légère des HDL. En plus de leur effet direct sur les taux de lipoprotéines circulantes, les inhibiteurs de la HMG-CoA

réductase semblent avoir des effets pléiotropiques leur permettant de diminuer le taux d'événements ischémiques. Les principaux mécanismes proposés sont une stabilisation de la plaque athéromateuse, une amélioration de la fonction endothéliale, une réduction de l'oxydation des LDL, une réduction de l'expression du facteur tissulaire, des effets bénéfiques sur la fibrinolyse et un effet antiplaquettaire.

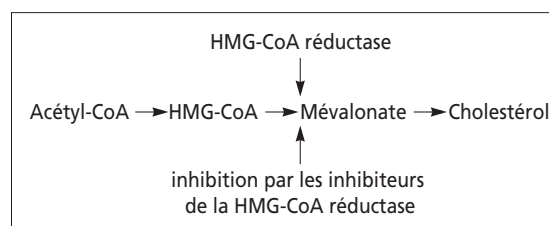


Figure 22.1. Site d'action des inhibiteurs de la HMGCoA réductase dans la synthèse endogène du cholestérol.

Tableau 22.6. Effet des différents hypolipémiants sur les lipoprotéines.

Médicaments	% de modifications des lipoprotéines		
	C-LDL	TG	C-HDL
inhibiteurs HMG-CoA réductase	↘ 27-55	↘ 10-35	↗ 4-8
fibrates	↘/↗	↘ 40-60	↗ 10-20
fénofibrate micronisé	↘ 17-35	↘ 15-53	↗ 2-34
séquestrants d'acides biliaires	↘ 15-25	0/↗	↗ 3-5
ézétimibe	↘ 18	↘ 7-9	↗ 3
acide nicotinique	↘ 7-16	↘ 16-38	↗ 14-22

► Fibrates

Les fibrates agissent sur les lipoprotéines par plusieurs mécanismes. Le mécanisme d'action principal des fibrates semble être *via* une activation de la lipase lipoprotéique (LPL), une enzyme clé dans le métabolisme des lipoprotéines et la production d'énergie. Cette activation entraîne une augmentation du catabolisme du contenu en triglycérides des VLDL ainsi que des VLDL comme tel. De plus, les fibrates semblent augmenter la synthèse d'apolipoprotéines AI et de HDL au niveau des hépatocytes, réduire les niveaux d'apolipoprotéines B circulantes, augmenter le ratio cholestérol/triglycérides en diminuant le transfert d'ester de cholestérol par les HDL aux VLDL et aux LDL et possiblement augmenter le transport du cholestérol des cellules périphériques aux hépatocytes. De plus, les fibrates semblent également inhiber la biosynthèse du cholestérol en modulant l'activité de la HMG-CoA réductase. L'effet résultant sur les lipoprotéines plasmatiques est résumé dans le tableau 22.6. Le fénofibrate possède également un effet uricosique intéressant.

► Séquestrants d'acides biliaires

Les séquestrants d'acides biliaires sont des ammoniums quaternaires qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique des acides biliaires en se liant à ceux-ci au niveau de la lumière intestinale et en augmentant leur élimination fécale. En augmentant la clairance intestinale des acides biliaires, les séquestrants augmentent la captation hépatique des LDL circulantes et diminuent leur niveau sérique. L'effet qui en résulte est une diminution significative des LDL. Les HDL sont faiblement influencées par les séquestrants d'acides biliaires (tableau 22.6).

► Autres agents

Le benfluorex semble diminuer l'absorption intestinale des triglycérides et favoriser une mobilisation des réserves lipidiques périphériques. L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux apparentés au niveau de l'intestin *via* le transporteur de stérols NPC1L1. Le mécanisme d'action de l'acide nicotinique n'est pas complètement élucidé. Cependant, l'acide nicotinique diminue la libération d'acides gras libres par les tissus adipeux, diminue les concentrations sériques d'apolipoprotéine B, principal constituant protéi-

que des VLDL et LDL et augmente le HDL suite à l'élévation des concentrations d'apolipoprotéine AI. Le tiadénol agirait en inhibant la synthèse du cholestérol à une étape précédant la formation en mévalonate.

Relation structure-activité

► Inhibiteurs de la HMG-CoA

En général, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase contiennent un noyau hexahydronaphtalène. Deux chaînes principales différencient les agents entre eux. La pravastatine et la simvastatine sont des dérivés semi-synthétiques de la lovastatine, alors que la fluvastatine et l'atorvastatine sont entièrement synthétiques.

► Fibrates

Le clofibrate est le prototype pour cette classe de médicaments. Toutefois, celui-ci n'est plus disponible. Le fénofibrate et le bésafibrate en sont des dérivés. Le gemfibrozil n'est pas chimiquement apparenté aux autres fibrates.

► Séquestrants d'acides biliaires

La colestyramine est une résine échangeuse d'anions dont le squelette est un polymère de polystyrène.

► Autres agents

Le benfluorex est une amphetamine apparentée à la fenfluramine. Le tiadénol est dérivé de la classe des thioéthanol. L'acide nicotinique est une vitamine hydrosoluble du complexe B. L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants (2-azétidinone) qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés.

Pharmacocinétique

► Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Les principaux paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont résumés au tableau 22.7.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont tous rapidement absorbés suite à l'administration orale. La

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

Tableau 22.7. Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

Paramètres pharmacocinétiques	ATO	FLU	LOV	PRA	ROSU	SIM
Promédicament	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui
Absorption (%)	?	98	30	35	?	60-85
Tmax (heures)	1-2	1	2-4	0,9-1,6	3-5	1,3-2,4
Effet des aliments sur l'absorption (%)	≈ 13	≈ 15-25	≈ 30	≈ 30	0	0
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	98	99	> 95	55-60	88	95
Métabolites actifs	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Élimination rénale (%)	2	95	70	71	10	< 87
Demi-vie d'élimination (heures)	14	1,2	3	3	19	1,9

ATO : atorvastatine ; FLU : fluvastatine ; LOV : lovastatine ; PRA : pravastatine ; SIM : simvastatine, ROSU : rosuvastatine ; Tmax : pic plasmatique.

prise concomitante d'aliments diminue l'absorption de la plupart de ces agents mais cette diminution ne semble pas cliniquement significative. En général, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont tous une biodisponibilité réduite par un premier passage hépatique important. La lovastatine et la simvastatine sont administrées sous forme lactone et doivent être converties *in vivo* sous forme acide afin d'être actives. Finalement, le métabolisme de ces agents est principalement hépatique.

► Fibrates

Les principaux paramètres pharmacocinétiques des fibrates sont résumés dans le tableau 22.8. La prise de nourriture influence favorablement l'absorption de tous les fibrates. En général, ces agents sont très liés aux protéines plasmatiques et sont principalement excrétés dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. L'élimination des fibrates est influencée par l'insuffisance rénale, quoique l'excrétion du gemfibrozil, qui est moins compromise en cas d'insuffisance rénale, semble faire exception.

► Séquestrants d'acides biliaires

Les séquestrants d'acides biliaires ne sont pas absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Ils sont éliminés dans les fèces sous la forme de complexes insolubles résineux biliaires.

► Autres agents

Le benfluorex est bien absorbé par le tube digestif et atteint un pic plasmatique 1 à 2 heures suivant son administration. Il est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée. L'ézétimibe et son métabolite atteignent des concentrations plasmatiques maximales en 2 à 3 heures et l'absorption est augmentée de 38 % par un repas riche en lipides. L'ézétimibe est majoritairement métabolisé en ézétimibe-glucuronide, un métabolite actif qui est responsable de la majorité de l'activité pharmacologique du médicament. La demi-vie chez l'humain est d'environ 24 heures. De plus, la majorité de l'élimination se fait *via* les fèces (78 %) alors que seulement 11 % sont éliminés dans les urines. L'acide nicotinique à libération prolongée est rapidement absorbé et subit un premier passage hépatique important. Le pic plasmatique est atteint en 4 à 5 heures. L'élimination de l'acide nicotinique se fait par deux voies métaboliques principales. Tout d'abord, l'acide nicotinique est conjugué avec la glycine pour former l'acide nicotinurique qui est ensuite éliminé dans les urines. Ce métabolite semble être responsable des effets vasodilatateurs médiés par les prostaglandines. Dans l'autre voie métabolique, l'acide nicotinique est métabolisé en nicotinamide qui est ensuite métabolisé de nouveau en plusieurs autres métabolites. La voie du nicotinamide est rapidement saturée favorisant ainsi la voie de l'acide nicotinurique, ce qui expliquerait l'incidence moins importante d'effet vasomoteur avec

Tableau 22.8. Paramètres pharmacocinétiques des fibrates.

Paramètres pharmacocinétiques	Bézafibrate	Ciprofibrate	Fénofibrate	Gemfibrozil
Promédicament	Non	Non	Oui	Non
Absorption (%)	100	?	faible	100
Biodisponibilité (%)	90	?	33	?
Tmax (h)	2	2	4	1-2
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	94-96	89	99	97
Métabolites actifs	Non	Non	Oui	Non
Demi-vie d'élimination (h)	1,5-2	17	19,7	1,5-2

la formulation prolongée. Le tiadénol est absorbé par voie gastro-intestinale pour être ensuite métabolisé de façon importante dans le foie par le cytochrome P450. La demi-vie d'élimination du tiadénol est d'environ 3 à 4 heures et son affinité pour les protéines plasmatiques est faible.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT DE L'ADULTE

Le lien de causalité qui existe entre l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose est appuyé par de nombreuses études épidémiologiques, animales, génétiques et cliniques. À partir de ces données, plusieurs groupes de travail en Europe, au Canada et aux États-Unis ont élaboré des lignes directrices définissant et traitant les dyslipidémies. La décision de mettre en place une thérapeutique afin de corriger une dyslipidémie repose essentiellement sur l'évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires (tableau 22.9) et sur la présence ou non d'une maladie athérosclérotique.

Traitement de l'hypercholestérolémie

L'instauration d'une thérapeutique appropriée repose sur l'analyse des concentrations plasmatiques de lipoprotéines circulantes, l'identification d'anomalies lipoprotéiques et l'établissement de buts précis à atteindre selon les facteurs de risque de maladie coronarienne. Ainsi, le cholestérol total et les HDL devraient être mesurés chez tous les adultes de plus de 20 ans, au moins une fois tous les cinq ans. La classification initiale de l'hypercholestérolémie chez les patients sans preuve de maladie coronarienne se retrouve dans tableau 22.10.

► Établir le niveau de risque

Les patients ayant une maladie athérosclérotique évidente (maladie vasculaire périphérique, maladie coronarienne, anévrisme de l'aorte abdominale, maladie carotidienne symptomatique) et les diabétiques sont considérés à haut risque de maladie coronarienne. Pour les patients qui n'ont aucune évidence de maladie athérosclérotique ou de diabète,

Tableau 22.9. Facteurs de risque pour les maladies coronariennes (nouveaux critères Afssaps 2005).

A. Âge Homme ≥ 50 ans Femme ≥ 60 ans
B. Histoire familiale de maladie coronarienne prématurée Infarctus du myocarde ou mort subite chez un père ou un frère < 55 ans Infarctus du myocarde ou mort subite chez une mère ou une sœur < 65 ans
C. HDL < 1 mmol/L
D. Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
E. Hypertension (PA $\geq 140/90$ mmHg ou traitement par antihypertenseurs)
NB : Pour les patients avec HDL $> 1,6$ mmol/L, on soustrait un facteur de risque. Les diabétiques sont considérés d'emblée à haut risque de maladie coronarienne.

le niveau de risque à court terme peut être estimé en utilisant les tables de Framingham décrites à la figure 22.2. Ces tables sont basées sur les données d'une étude épidémiologique américaine et permettent une estimation du risque de maladie coronarienne à 10 ans en tenant compte des facteurs de risque majeurs. Selon les recommandations consensuelles américaines et européennes, les patients qui ont un risque de plus de 20 % doivent être considérés à haut risque de maladie coronarienne. Par ailleurs, les tables de Framingham doivent être utilisées avec circonscription puisqu'elles ont certaines limites. Entre autres, elles ne permettent pas d'évaluer efficacement le risque de certaines populations comme par exemple les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale et la prédiction du risque se fait sur un terme relativement court (10 ans). De plus, l'évaluation du risque ne s'applique pas aux personnes avec un risque extrême ou inhabituel, comme par exemple une histoire familiale de maladie prématurée, ou à celles d'origine ethnique, et elle ne tient pas compte des facteurs de risque liés au mode de vie (obésité, inactivité physique) et des facteurs de risque émergents (voir tableau 22-11).

Tableau 22-10. Classification initiale du cholestérol total (C tot), des LDL, des HDL et des triglycérides (TG) selon NCEP III.

LDL (mmol/L)		Triglycérides (mmol/L)	
$< 2,6$	Optimal	$< 1,7$	Normal
2,6 à 3,3	Acceptable	1,7 à 2,2	Limite supérieure à la normale
3,4 à 4,1	Limite supérieure à la normale	2,3 à 5,6	Élevé
4,2 à 4,9	Élevé	$> 5,6$	Très élevé
$> 5,0$	Très élevé		
Cholestérol total (mmol/L)		HDL (mmol/L)	
$< 5,2$	Désirable	$< 1,0$	Bas
5,2 à 6,2	Limite supérieure à la normale	$> 1,6$	Élevé
$> 6,2$	Élevé		

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

Âge (années)	Points (hommes)	Points (femmes)
20-34	- 9	- 7
35-39	- 4	- 3
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	8	8
60-64	10	10
65-69	11	12
70-74	12	14
75-79	13	16

Cholestérol total (mmol/L)	20-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		60-69 ans		70-79 ans	
	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)
< 4,14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,15-5,19	4	4	3	3	2	2	1	1	0	1
5,2-6,19	7	8	5	6	3	4	1	2	0	1
6,2-7,2	9	11	6	8	4	5	2	3	1	2
> 7,21	11	13	8	10	5	7	3	4	1	2

Tabagisme	20-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		60-69 ans		70-79 ans	
	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)
Non-fumeur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fumeur	8	9	5	7	3	4	1	2	1	1

HDL (mmol/L)	Points (hommes et femmes)
≥ 1,55	- 1
1,30-1,54	0
1,04-1,29	1
< 1,04	2

Pression artérielle systolique (mmHg)	Si non traitée		Si traitée	
	Points (hommes)	Points (femmes)	Points (hommes)	Points (femmes)
< 120	0	0	0	0
120-129	0	1	1	3
130-139	1	2	2	4
140-159	1	3	2	5
≥ 160	2	4	3	6

Figure 22.2. Risque de maladie coronarienne à 10 ans chez les hommes et les femmes sans maladie coronarienne, selon les données de l'étude Framingham.

Hommes		Femmes	
Total de points	Risque à 10 ans (%)	Total de points	Risque à 10 ans (%)
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 17	≥ 30		

Figure 22.2. (suite) Risque de maladie coronarienne à 10 ans chez les hommes et les femmes sans maladie coronarienne, selon les données de l'étude Framingham.

Tableau 22.11. Liste de certains facteurs de risques émergents pour les maladies coronariennes.

Triglycérides
Lipoprotéine (a)
Petites particules de LDL
Ratio du cholestérol total/HDL
Homocystéine
Facteurs prothrombotiques
Facteurs pro-inflammatoires
Intolérance au glucose

de LDL inférieur à 5,7 mmol/L (2,2 g/L). Tous les patients qui ont des niveaux de LDL supérieurs à celui visé pour leur catégorie de risque devraient débiter une thérapie de modification des habitudes de vie. Cette thérapie devrait inclure une diète appropriée (tableau 22.12), une perte de poids lorsque l'index de masse corporelle est supérieur à 25 ou en présence d'obésité abdominale et de l'activité physique pratiquée de façon régulière (30 à 60 min de 4 à 7 fois par semaine). La décision d'instaurer une thérapie pharmacologique abaissant les LDL dépend du niveau de risque et du succès de la thérapie de modification des facteurs de risque (figure 22.3).

► Établir le niveau de lipides à viser et un traitement (nouveaux objectifs Afssaps 2005)

Un LDL élevé est un risque majeur de maladie coronarienne chez les hommes et les femmes. Chez les patients à haut risque, c'est-à-dire les patients ayant une maladie athérosclérotique, les diabétiques et les patients avec un risque à 10 ans estimé supérieur à 20 %, un niveau de LDL inférieur à 2,6 mmol/L (1 g/L) et même 2,0 mmol/L (0,77 g/L) si possible devrait être visé. Les patients ayant deux facteurs de risque majeurs devraient avoir un LDL inférieur à 4,1 mmol/L (1,6 g/L) alors que les patients ayant un facteur de risque majeur devraient avoir un niveau de LDL inférieur à 4,9 mmol/L (1,9 g/L) et ceux sans aucun facteur de risque un niveau

Tableau 22.12. Diète pour modification des habitudes de vie.

Éléments	Apport énergétique recommandé
Lipides (total)	25-35 % de l'apport quotidien
Gras saturés	< 7 % de l'apport quotidien
Polyinsaturés	< 10 % de l'apport quotidien
Mono-insaturés	< 20 % de l'apport quotidien
Glucides	50-60 % de l'apport quotidien
Protéines	15 % de l'apport quotidien
Cholestérol	< 200 mg/jour
Fibres	20-30 g/jour
Énergie	Balance énergétique nulle pour maintenir un poids-santé

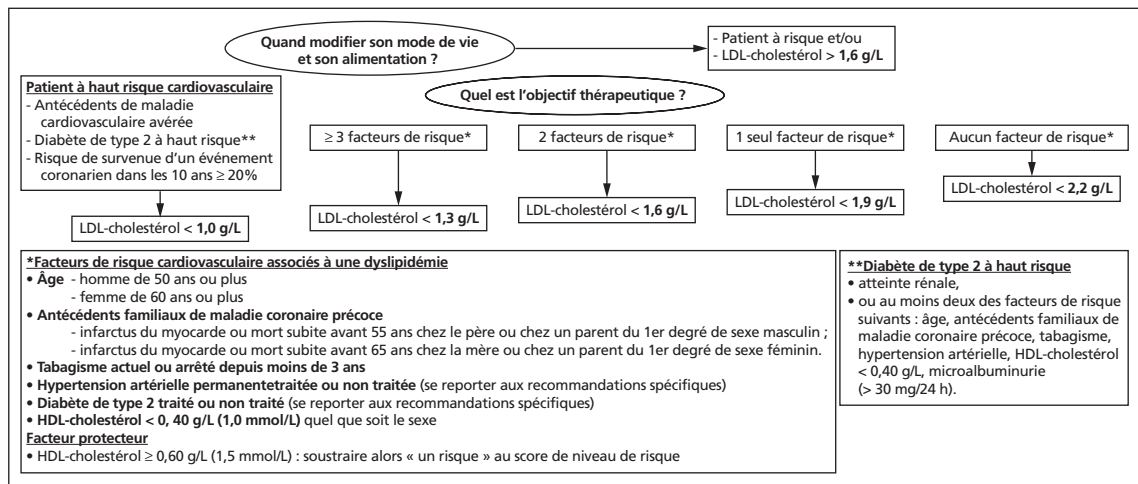


Figure 22.3. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (Afssaps, 2005).

Chez les patients à haut risque, les autorités nord-américaines et européennes s'entendent sur l'instauration d'une thérapie pharmacologique visant à réduire le LDL lorsque celui-ci est supérieur à 3,4 mmol/L. De récentes études cliniques suggèrent qu'il est bénéfique d'atteindre un LDL inférieur à 2,6 mmol/L avec une thérapie pharmacologique chez les patients à haut risque. Ainsi, certaines autorités maintiennent que cette catégorie de patients devrait débuter une thérapie pharmacologique dès que le LDL est supérieur à 2,6 mmol/L et même viser des taux inférieurs à 1,8 mmol/L si le patient présente un risque très élevé.

► Modifications des habitudes de vie

Dans le traitement des dyslipidémies, les interventions non pharmacologiques demeurent l'intervention de première ligne. La modification de l'hygiène de vie par la diète faible en acides gras saturés et en cholestérol, l'exercice, l'arrêt du tabagisme et la perte d'excès pondéral sont recommandés. Le but de la thérapie diététique est de réduire le cholestérol total tout en maintenant un régime équilibré. La thérapie diététique est conçue pour diminuer les acides gras saturés, le cholestérol total et promouvoir la perte de poids chez les patients obèses en diminuant les calories en excès et en augmentant l'activité physique. Il est important d'évaluer les habitudes alimentaires avant de commencer une thérapie diététique puisque certains patients peuvent déjà suivre un régime optimal. Chez les patients avec deux facteurs de risque ou moins et un risque estimé à 10 ans inférieur à 20%, une période de 3 à 6 mois de thérapie diététique intensive devrait être poursuivie avant de commencer une thérapie pharmacologique. Chez les patients à haut risque, la période d'évaluation peut être plus courte. La perte de poids et l'exercice physique sont fortement encouragés car ils permettent de réduire les triglycérides, d'augmenter les HDL, de réduire la tension artérielle, de diminuer le risque de développer le diabète ou d'en améliorer le contrôle.

► Traitement pharmacologique de l'hypercholestérolémie

Comme la majorité des dyslipidémies rencontrées en clinique sont d'origine multifactorielle et polygénique, le choix d'un agent thérapeutique repose essentiellement sur les données d'études cliniques de mortalité en prévention primaire et secondaire. Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont démontré de façon significative des réductions de mortalité cardio-vasculaire, d'événements cardiovasculaires et de revascularisations en prévention secondaire et en prévention primaire, et ce même si le cholestérol total est normal (tableau 22-13).

En outre, plusieurs études en prévention secondaire ont démontré une diminution significative de la mortalité totale. Ces preuves scientifiques placent les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase comme des agents de première ligne dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Les autres agents utilisés dans le traitement des dyslipidémies, devant des preuves cliniques insuffisantes ou non concluantes, demeurent des choix de secondes lignes dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Lorsque le traitement pharmacologique est débuté, la réponse au traitement devrait être évaluée 6 à 8 semaines et 3 mois après l'instauration du traitement (selon Afssaps 2005 : première évaluation du traitement à au moins 1 mois et jusqu'à 3 mois après instauration du traitement).

Les valeurs de LDL à atteindre, telles que recommandées par les différents consensus de groupe de travail sur les dyslipidémies, proviennent essentiellement d'études épidémiologiques qui associent un risque augmenté avec des LDL au-dessus de 2,6 mmol/L chez les coronariens. Dans les autres groupes, étant donné le risque de maladie coronaire moins élevé, des valeurs intermédiaires de LDL sont acceptées. Malgré ces recommandations, le sujet des valeurs de LDL à atteindre demeure un point de controverse dans la littérature scientifique. Ainsi, certains scientifiques croient que le risque est diminué non pas par l'atteinte d'une valeur fixe de LDL mais plutôt par une diminution d'un pourcentage minimum des niveaux de base.

Tableau 22.13. Résultats d'études cliniques majeures avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Étude	N	Objectif	Intervention	Réduction d'événements coronariens majeurs	Réduction de mortalité totale	Réduction de chirurgies de pontage et d'angioplasties coronariennes
AFCAPS/TEXCAPS	6 605	Prévention primaire	Lovastatine 20 à 40 mg vs placebo	37 % (p < 0,001)	NS	33 % (p = 0,001)
4S	4 444	Prévention secondaire	Simvastatine 20 à 40 mg vs placebo	34 % (p < 0,00001)	30 % (p = 0,003)	37 % (p < 0,0001)
CARE	4 159	Prévention secondaire	Pravastatine 40 mg vs placebo	24 % (p < 0,003)	9 % (NS)	27 % (p < 0,001)
LIPID	9 014	Prévention secondaire	Pravastatine 40 mg vs placebo	24 % (p < 0,001)	22 % (p < 0,001)	20 % (p < 0,001)
WOSCOPS	6 595	Prévention primaire	Pravastatine 40 mg vs placebo	31 % (p < 0,001)	22 % (p = 0,051)	37 % (p = 0,009)
HPS	20 536	Prévention secondaire	Simvastatine 40 mg vs placebo	18 % (p = 0,0005)	13 % (p = 0,0003)	Non disponible
PROSPER	5 804	Prévention primaire et > 72 ans	Pravastatine 40 mg vs placebo	19 % (p = 0,006)	3 % (p = 0,74)	18 % (p = 0,36)
PROVE-IT	4 162	Prévention secondaire post-syndrome coronarien aigu	Atorvastatine 80 mg vs pravastatine 40 mg	16 % (NS)	28 % (p = 0,07)	14 % (p = 0,04)
ASCOT	10 305	Prévention primaire chez hypertendus	Atorvastatine 10 mg vs placebo	29 % (p = 0,005)	13 % (NS)	Non disponible
TNT	10 001	Prévention secondaire	Atorvastatine 80 mg vs atorvastatine 10 mg	20 % (p = 0,002)	- 1 % (p = 0,92)	Non disponible

Traitement de l'hypertriglycéridémie

Une élévation des triglycérides sériques est souvent associée à un risque augmenté de maladie coronarienne. Le lien entre les triglycérides et la maladie coronarienne est complexe mais semble être expliqué par l'association entre des triglycérides élevés, des HDL bas et des formes plus athérogéniques de LDL. Lorsque l'hypertriglycéridémie est à la limite supérieure de la normale mais accompagne une dyslipidémie mixte (ex. : hyperlipidémie familiale combinée, dyslipidémie diabétique), la thérapeutique devrait également viser une diminution des triglycérides. Les individus avec des triglycérides supérieurs à 11,3 mmol/L (10 g/L) présentent un risque accru de développer une pancréatite. La thérapeutique non pharmacologique de l'hypertriglycéridémie inclut la thérapeutique diététique ainsi que la perte de poids, l'activité physique et la restriction d'alcool. Lorsque l'hypertriglycéridémie accompagne une dyslipidémie mixte (ex. : hyperlipidémie familiale combinée) fortement athérosclérosante, la thérapeutique pharmacologique devrait être envisagée. La thérapeutique pharmacologique est également indiquée chez les patients ayant des taux très élevés de triglycérides (supérieurs à 4,56 mmol/L ou 4 g/L) afin de réduire le risque de pancréatite. Les agents de choix pour réduire spécifiquement les taux de triglycérides sont habituellement les fibrates. Par contre, le contrôle des LDL devrait toujours demeurer la cible primaire même en présence d'hypertriglycéridémie. En cas de dyslipidémies mixtes, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou

l'acide nicotinique à libération prolongée, qui agissent sur les LDL et les triglycérides, sont recommandés.

Traitement des dyslipidémies primaires

Le tableau 22.14 résume les agents de choix dans le traitement des dyslipidémies d'origine génétique, c'est-à-dire les dyslipidémies primaires.

Traitement des dyslipidémies secondaires

Le tableau 22.15 résume les agents de choix dans les dyslipidémies d'origine secondaire, c'est-à-dire causées par des anomalies métaboliques.

CHEZ L'ENFANT

La thérapeutique pharmacologique n'est recommandée que chez les enfants de 10 ans et plus. De plus, la classification et les critères de traitement sont différents de ceux proposés chez les adultes (tableau 22.16). Les jeunes enfants (> 2 ans) sont habituellement traités avec une thérapeutique diététique. Lorsqu'une thérapeutique pharmacologique s'impose, un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est recommandé chez les garçons 10 ans et chez les filles après le début des menstruations. Un séquestrant d'acides biliaires ou un inhibiteur de l'absorption du cholestérol peuvent être considérés en combinaison avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase si nécessaire.

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

Tableau 22.14. Traitement pharmacologique des dyslipidémies primaires.

Désordres	Lipoprotéines	Traitements de choix
Hypercholestérolémie familiale	↗ LDL	Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ± séquestrants d'acides biliaires
Dys-β-lipoprotéïnémie	↗ VLDL restant, ↗ IDL	Fibrates ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
Hypercholestérolémie polygénique	↗ LDL	Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
Hyperlipidémie familiale combinée	↗ cholestérol et/ou triglycérides	Fibrates ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
Hyper-apo-β-lipoprotéïnémie familiale	↗ apoB	Inhibiteurs de la HMG CoA-réductase
Hypo-α-lipoprotéïnémie	↘ HDL	Acide nicotinique à libération prolongée

Tableau 22.15. Traitement des dyslipidémies secondaires.

Pathologies	Lipoprotéines	Traitements de choix
Diabète	↗ triglycérides ↘ HDL ± ↗ LDL	Fibrates Si ↗ LDL et ↗ triglycérides modérée : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou acide nicotinique à libération prolongée
Syndrome néphrotique	↗ cholestérol et/ou triglycérides	Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Tableau 22.16. Classification du cholestérol total et des LDL chez les enfants et adolescents avec une histoire familiale d'hypercholestérolémie ou de maladie cardio-vasculaire prématurée.

Classification	Cholestérol total (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Interventions diététiques
Désirable/normale	< 4,4	< 2,8	Régime normal
Limite supérieure à la normale	4,4-5,1	2,8-3,3	Régime phase I
Élevée	≥ 5,2	≥ 3,4	Régime phase I, ensuite phase II si nécessaire

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les taux de cholestérol et de triglycérides augmentent progressivement au cours de la grossesse. Entre la 36^e et la 39^e semaine de gestation, on remarque une augmentation moyenne des taux de cholestérol d'environ 0,8 à 1,0 mmol/L. La thérapeutique pharmacologique n'est habituellement pas débutée ou continuée pendant la grossesse. La thérapeutique diététique est privilégiée chez la femme enceinte avec un régime équilibré afin de répondre aux besoins nutritionnels que demande la grossesse. Chez la femme enceinte avec une hypercholestérolémie sévère, un séquestrant d'acides biliaires peut être utilisé en associant un régime riche en fibre pour éviter le problème de constipation qui peut y être associé.

CHEZ LA FEMME ALLAITANTE

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, les fibrates, le benfluorex et le tiadénol sont contre-indiqués lors de l'allaitement. Il est habituellement recommandé d'interrompre le traitement ou de cesser l'allaitement.

CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Les données cliniques concernant les personnes âgées sont moins connues que chez les adultes d'âge moyen. Par

contre, certaines grandes études cliniques ont démontré des effets bénéfiques d'un traitement de l'hypercholestérolémie chez les patients jusqu'à 75 ans. Ainsi, les choix thérapeutiques demeurent les mêmes mais une adaptation posologique est souvent nécessaire.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Les posologies des différents médicaments utilisés dans le traitement des dyslipidémies sont présentées dans le tableau 22.17.

► Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Tous ces agents devraient être pris au coucher à l'exception de la lovastatine qui doit être prise avec le repas du soir (biodisponibilité augmentée par la prise avec des aliments et la rosuvastatine qui peut être prise à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliment).

Tableau 22.17. Posologies des médicaments utilisés dans les dyslipidémies.

Classes pharmacologiques	Médicaments	Posologies initiales	Doses maximales (/j)
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines)	atorvastatine	10 mg au coucher	80 mg
	fluvastatine	20 mg au coucher	80 mg (2 prises)
	lovastatine	10-20 mg avec le dîner	80 mg
	pravastatine	10 mg au coucher	40 mg
	rosuvastatine	10 mg 1 fois/jour	40 mg
	simvastatine	5 à 10 mg au coucher	40 mg exceptionnellement jusqu'à 80 mg/jour en 2 prises
Fibrates	bézafigrate	200 mg 3 fois/jour ou 400 mg 1 fois/jour (LP)	600 mg
	ciprofigrate	100 mg 1 fois/jour	100 mg
	fénofibrate micronisé	200 mg 1 fois/jour	200 mg
	gemfibrozil	900 mg/jour	900 mg
Séquestrants d'acides biliaires	colestyramine	4 g par jour en 2 à 4 prises/jour	36 g
Divers	tiadénol	800 mg 2 fois/jour	2 400 mg
	benfluorex	150 mg 2-3 fois/jour	450 mg
	ézétimibe	10 mg 1 fois/jour	10 mg
	acide nicotinique à libération prolongée	500 mg au coucher	2 000 mg

► Fibrates

Le fénofibrate doit être pris en mangeant avec le repas principal. Le bézafigrate ainsi que le bézafigrate enrobé à libération prolongée doivent être pris de préférence au cours des repas. Il n'y a pas de particularité d'administration avec le ciprofigrate. Le gemfibrozil doit être pris 30 minutes avant le repas du matin et du soir.

► Séquestrants d'acides biliaires

La colestyramine doit être prise avant les repas avec un volume suffisant d'eau.

► Divers

Le benfluorex se prend de préférence au début des repas. L'ézétimibe se prend sans égard aux repas alors que l'acide nicotinique à libération prolongée doit être pris au coucher, après une collation à faible teneur en matières grasses, pour diminuer la fréquence et l'intensité des effets secondaires qui peuvent survenir au début du traitement.

Adaptation posologique

Un profil lipidique complet devrait être obtenu avant d'instaurer une thérapie hypolipémiante et après 6 à 8 semaines (un selon Afssaps 2005) et trois mois de traitement. Chez les patients hospitalisés, le dosage des lipides plasmatiques doit être fait dans les 24 premières heures d'hospitalisation car une diminution des valeurs secondaires au stress est observée suite à cette période. Si les niveaux désirés de lipoprotéines ne sont pas atteints après 3 mois de

thérapeutique (voir *Traitement de l'adulte* dans les « critères de choix thérapeutique », p. 449) et qu'il y a eu une chute d'au moins 15 % des concentrations de lipides, l'hypolipémiant utilisé devra être maintenu et un deuxième agent devra être ajouté. Si toutefois, il n'y avait pas eu une chute d'au moins 15 % après 3 mois de thérapeutique (ou si le patient était intolérant à la médication), le premier médicament doit être arrêté et remplacé par un agent de deuxième ligne. Une fois les concentrations plasmatiques désirées atteintes, un profil lipidique devrait être pratiqué annuellement.

► Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

La dose initiale doit être doublée 6 à 8 semaines après le début de la thérapeutique si les niveaux désirés de lipoprotéines n'ont pas été atteints.

La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique lors d'un traitement avec l'atorvastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine et lors d'insuffisance rénale avec la lovastatine et la rosuvastatine.

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

Le risque d'atteinte musculaire avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase est augmenté par un traitement immunosuppresseur concomitant, y compris la ciclosporine. On recommande alors d'utiliser de faibles doses d'hypocholestérolémiant.

► Fibrates

• **Mise en route d'un traitement et adaptation posologique**

Les doses de bézafibrate doivent être ajustées en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (tableau 22.18). La posologie des fibrates doit être diminuée de 30 à 60 % en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique ou d'hypoalbuminémie.

Les comprimés de bézafibrate à *libération prolongée* ne doivent pas être administrés aux patients souffrant d'insuffisance rénale.

• **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Les fibrates augmentent l'effet des anticoagulants oraux et leur risque hémorragique par déplacement de ces derniers de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, on recommande un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et une surveillance de l'INR avec adaptation des posologies de l'anticoagulant si nécessaire. Ces contrôles doivent être faits tous les 2 jours tant que les paramètres ne se sont pas stabilisés. La même procédure doit être suivie lorsque le fibrate est arrêté.

► Séquestrants d'acides biliaires

• **Mise en route d'un traitement et adaptation posologique**

La dose de colestyramine doit être initiée à raison de 2 g (1/2 sachet) une fois par jour et augmentée tous les 2-3 jours de 2 g/jour jusqu'à ce que la dose de 4 g deux fois par jour soit atteinte. La dose doit être augmentée à 12 g/jour (4 g le matin et 8 g le soir) si on obtient une réponse inadéquate après 4 semaines de traitement. Si nécessaire, on peut continuer d'augmenter la dose de colestyramine à raison de 4 g/semaine jusqu'à un maximum de 24 g (12 g le matin et 12 g le soir). Cependant, la majorité des patients ne tolèrent pas les doses supérieures à 16 g/jour. On peut également diviser la dose en 3 ou 4 prises. Des posologies de 9 sachets par jour peuvent être retrouvées dans certaines hypercholestérolémies majeures.

• **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

La colestyramine diminue l'absorption intestinale de plusieurs agents, dont les anticoagulants oraux, les digitaliques, les hormones thyroïdiennes et les vitamines liposolubles, diminuant ainsi leur activité. Elle peut également

entraver la pharmacocinétique de certaines substances telles les œstrogènes. Par conséquent, on recommande de prendre la colestyramine séparément de ces médicaments, soit 2 heures après ou 4 heures avant.

► Divers

• **Mise en route d'un traitement et adaptation posologique**

L'acide nicotinique à libération prolongée doit être initié selon les paliers d'adaptation posologique recommandés, soit à raison de 500 mg/jour pendant les semaines 1 à 4 et 1 000 mg/j pendant les semaines 5 à 8. Après la huitième semaine, la dose est augmentée selon le résultat obtenu et la tolérance du patient. La dose quotidienne ne doit pas être augmentée de plus de 500 mg par période de 4 semaines et des doses quotidiennes supérieures à 2 000 mg ne sont pas recommandées.

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie de l'ézétimibe chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh). Toutefois, l'ézétimibe n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh) ou grave (stade de Child-Pugh > 9).

Avec le benfluorex, on peut initier d'emblée la thérapeutique à 3 comprimés par jour ou progresser comme suit :

- 1 comprimé au dîner la première semaine ;
- 2 comprimés la deuxième semaine (1 au déjeuner et 1 au dîner) ;
- 3 comprimés à partir de la 3^e semaine (1 au petit-déjeuner, 1 au déjeuner, 1 au dîner).

La posologie peut être ramenée par la suite à 2, parfois 1 comprimé, par jour en fonction des résultats biologiques. La posologie usuelle du tiadénol consiste en un traitement d'attaque de 6 comprimés par 24 heures en deux prises et d'un traitement d'entretien de 4 comprimés par 24 heures en deux prises.

• **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

L'amorce d'un traitement avec l'ézétimibe dans le contexte où un patient reçoit de la ciclosporine devra être faite avec prudence car les concentrations sériques peuvent augmenter de façon importante dans ce contexte.

L'alcool ou les boissons chaudes ne devraient pas être pris en même temps que l'acide nicotinique à libération prolongée car ils peuvent intensifier les bouffées congestives et le prurit.

Tableau 22.18. Ajustement posologique du bézafibrate en cas d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine (mL/min)	Créatinine sérique (mmol/L)	Doses de bézafibrate
> 60	< 135	200 mg 3 fois/jour
40-60	136-225	200 mg 2 fois/jour
15-40	226-530	200 mg 1 fois/jour ou tous les 2 jours
< 15	> 530	200 mg tous les 3 jours

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• **Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase**

Les conditions suivantes constituent une contre-indication à l'utilisation des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : hypersensibilité à l'un des constituants, affection hépatique chronique avec élévation prolongée des transaminases sériques et myopathie préexistante.

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes pour évaluer un éventuel effet tératogène de ces agents lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse. L'utilisation de ces produits et le traitement hypocholestérolémiant doivent donc être interrompus.

L'atorvastatine passant dans le lait maternel, l'utilisation en est déconseillée en période d'allaitement. De plus, en l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de la fluvastatine, la lovastatine, la rosuvastatine et la simvastatine, l'allaitement est contre-indiqué. Bien que le passage dans le lait semble très faible avec la pravastatine, l'allaitement est également contre-indiqué.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont également contre-indiqués chez les enfants étant donné le manque d'information sur l'innocuité de ces produits chez ces patients.

• **Fibrates**

Les fibrates sont contre-indiqués chez les patients démontrant une hypersensibilité à l'un des constituants ou souffrant d'insuffisance hépatique, de cirrhose biliaire primitive, de lithiase biliaire ou d'insuffisance rénale. Cette contre-indication ne concerne pas le bezafibrate, qui peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale avec adaptation posologique, et le gemfibrozil. Les fibrates sont également contre-indiqués chez les enfants, les femmes enceintes et celles qui allaitent.

• **Séquestrants d'acides biliaires**

Ces agents sont contre-indiqués dans les cas de cholestase complète car ils sont inefficaces étant donné l'absence de

sels biliaires dans le tube digestif et chez les patients démontrant une hypersensibilité à l'un des constituants.

• **Divers**

Bien qu'aucun incident hépatique ou rénal n'ait été signalé depuis la commercialisation du tiadénol, il est prudent d'éviter la prescription de cet agent dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Pour ce qui est du benfluorex, celui-ci est contre-indiqué dans les cas de pancréatite chronique. L'ézétimibe est contre-indiqué en cas de maladie hépatique active ou d'augmentation chronique des transaminases, de grossesse ou d'allaitement. L'acide nicotinique à libération prolongée est également contre-indiqué lors de maladie hépatique active ou d'augmentation des transaminases inexplicée. De plus, la présence d'ulcère duodénal actif, d'hémorragie active ou de goutte est également une contre-indication à l'utilisation de cet agent.

► **Associations médicamenteuses à proscrire**

Les principales interactions médicamenteuses des hypolipémiants de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 22.19.

• **Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase**

Le risque d'atteinte musculaire avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase est augmenté par l'association avec un fibraté ou l'acide nicotinique. Ces associations ne devraient être utilisées que chez les patients souffrant de dyslipidémie sévère ne pouvant être contrôlée par d'autres thérapeutiques.

• **Séquestrants d'acides biliaires**

La colestyramine se lie à tout acide biliaire, incluant les cholélitholytiques tels que l'acide chénodésoxycholique et l'acide ursodésoxycholique, diminuant ainsi leur effet pharmacologique en les éliminant.

• **Fibrates**

Tel que mentionné plus haut, l'association fibrates-inhibiteurs de la HMG-CoA réductase est déconseillée et restreinte aux patients souffrant de dyslipidémie sévère.

Tableau 22.19. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée ».

Hypolipémiants	Médicaments autres	Niveaux	Sens	Mécanismes	Remarques et conseils
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (HMG)	fibrates (F)	AD	HMG + F	Risque ↑ d'atteinte musculaire	Association seulement en cas d'hyperlipidémie sévère
	acide nicotinique (AN)	AD	HMG + AN	Risque ↑ d'atteinte musculaire et d'hépatite	Association seulement en cas d'hyperlipidémie sévère
Colestyramine (C)	acides biliaires (AB)	AD	C → AB	↓ effet des AB car fixés par la C et éliminés	Préférer d'autres hypolipémiants
Fibrates (F)	perhexiline*	CI		Possibilité d'hépatite aiguë, éventuellement fatale	À proscrire

* Retiré du marché français.

Prévention des effets indésirables

► Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Une élévation des transaminases survient chez environ 2 % des sujets traités et apparaît généralement 3 à 12 mois après le début du traitement. Cette élévation est lentement réversible à l'arrêt du traitement. Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent donc être pratiquées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une altération hépatique. La surveillance des transaminases sera plus fréquente en cas de prescription de doses plus élevées. En cas d'élévation des transaminases ALAT ou ASAT, une surveillance s'impose jusqu'à résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation persistante au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, il est nécessaire d'interrompre le traitement. L'atorvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant un antécédent de maladie hépatique.

Des élévations légères et transitoires de la créatine phosphokinase (CPK) d'origine musculaire ont été communément observées chez les patients recevant de la simvastatine, mais elles n'ont habituellement pas de retentissement clinique. Le traitement par les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase s'associe rarement à la survenue d'atteintes musculaires. Devant des signes évocateurs (douleur musculaire inexplicable, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire), un dosage de la CPK d'origine musculaire sera pratiqué. Une atteinte musculaire doit être suspectée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieurs à 5 fois la normale). Dans ces conditions, le traitement doit être arrêté. Une rhabdomyolyse avec atteinte rénale secondaire à la myoglobinurie a été rapportée avec des médicaments de cette classe. Le traitement par un inhibiteur de la HMG-CoA réductase devrait également être interrompu ou arrêté chez les patients ayant un facteur prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, perturbations métaboliques, endocriniennes ou électrolytiques sévères, épilepsie non contrôlée).

Ces agents peuvent également causer des effets rares, bénins et transitoires : constipation, flatulence, dyspepsie, douleur abdominale, nausée, diarrhée, céphalée, asthénie, insomnie et myalgie. Ces effets indésirables sont généralement sans conséquence clinique car ils s'estompent lors de traitement à long terme.

► Fibrates

Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportées avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'insuffisance rénale ou d'hypoalbuminémie. Une

atteinte musculaire doit être suspectée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (supérieure à cinq fois la normale). Dans ces conditions, le traitement doit être arrêté. D'autres effets indésirables peu fréquents et d'intensité modérée ont également été observés avec les fibrates, tels que des troubles digestifs, gastriques ou intestinaux, de type dyspepsie, une élévation des transaminases et une réaction allergique cutanée. Il est nécessaire d'interrompre la thérapeutique et de la remplacer par un agent d'une classe pharmacologique différente en présence de troubles digestifs significatifs ou d'une réaction allergique ou en cas d'augmentation persistante au-delà de 3 fois la limite supérieure à la normale des transaminases.

► Séquestrants d'acides biliaires

Les séquestrants d'acides biliaires peuvent entraîner plusieurs effets gastro-intestinaux. La plupart des patients y deviennent tolérants après quelques mois de traitement. En cas de constipation, on doit augmenter l'apport en liquide et en fibres, augmenter l'activité physique et ajouter un émollient fécal ou laxatif osmotique si nécessaire. Les patients peuvent également souffrir de ballonnement, qu'il est possible de réduire en diminuant le volume de diluant, et de flatulences, qui peuvent être minimisées en buvant lentement pour réduire la quantité d'air avalé.

Ces agents peuvent également provoquer une stéatorrhée et une malabsorption des vitamines A, B₁₂ et D lorsqu'ils sont utilisés en traitement prolongé en raison d'une diminution de l'absorption des lipides par précipitation intraluminaire des sels biliaires. Dans de tels cas, il serait préférable de cesser la thérapeutique et de la remplacer par un agent d'une autre classe pharmacologique.

► Divers

Les effets indésirables à long terme du tiadénol n'ont pu encore être appréciés par des études contrôlées. Le benfluorex ne semble causer que de légers effets indésirables de nature digestive (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée) ou tels qu'une asthénie, une somnolence ou un état vertigineux. Ces effets s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles. À moins que le patient soit très incommodé, ces effets ne justifient pas l'arrêt du traitement. L'ézétimibe peut causer des inconforts gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales), des douleurs dorsales ou des arthralgies et rarement une augmentation des transaminases, des myalgies, une rhabdomyolyse et ce, surtout lors de l'utilisation en association avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase. L'acide nicotinique à libération prolongée cause une vasodilatation qui peut entraîner des bouffées de chaleur, de l'hypotension, des céphalées et des démangeaisons. Ces effets peuvent être minimisés par l'administration du médicament au coucher et la prise d'acide acétylsalicylique 30 min avant. Une tolérance aux bouffées congestives se développe rapidement au cours de quelques semaines. Les autres effets indésirables incluent l'inconfort digestif,

l'hyperuricémie, l'hyperglycémie et l'hépatotoxicité. En augmentant lentement la posologie de *Niaspan* et en évitant de le prendre à jeun, on réduit aussi les bouffées congestives, le prurit et les troubles digestifs.

CONSEILS AU PATIENT

Les dyslipidémies étant des maladies pour la plupart asymptomatiques, il importe de bien faire comprendre au patient l'importance d'un tel problème et de ses conséquences possibles (maladie cardiovasculaire, accident cérébrovasculaire, pancréatite) s'il n'est pas traité. En association avec le régime alimentaire, les médicaments hypolipémiants constituent un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. — Alors que la lovastatine doit être prise au dîner pour en augmenter l'absorption, tous les autres agents de cette classe devraient être pris au coucher pour un effet maximal sur la HMG-CoA réductase. Si une dose est oubliée, elle doit être prise aussitôt que possible, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante. On ne doit jamais prendre de double dose.

La consommation excessive d'alcool devrait être évitée pendant un traitement avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase. Un médecin doit être consulté si un des effets indésirables suivants se manifeste : douleur ou crampe musculaire importante, fièvre, fatigue importante ou faiblesse, vision brouillée. D'autres effets indésirables, tels que : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, céphalées, vertiges et éruptions cutanées, peuvent également se manifester dans certains cas, mais ils n'exigent généralement pas qu'un médecin soit consulté. Ces réactions peuvent apparaître et disparaître au cours du traitement. Cependant, si elles persistent ou deviennent incommodes, un médecin ou un pharmacien doit en être averti.

Fibrates. — Le gemfibrozil est généralement pris 30 min avant le petit-déjeuner et le dîner.

Le bézafibrate est généralement pris à raison d'un comprimé avec chaque repas alors que le bézafibrate *à libération prolongée* et le fénofibrate sont pris une fois par jour avec le repas principal. Il est très important de suivre ces directives car ces agents sont moins bien absorbés et donc moins efficaces lorsqu'ils sont pris sans aliments. Il n'y a pas de particularité d'administration avec le ciprofibrate.

Les fibrates peuvent causer certains effets indésirables, tels que : nausées, constipation, diarrhée, et douleur abdominale. La plupart des patients développe une tolérance à ces effets dans les premiers mois de traitement. Cependant, si ces effets persistaient ou devenaient incommodes, un médecin devrait être consulté.

Séquestrants d'acides biliaires. — La colestyramine peut être prise avant, pendant ou après les repas. Elle ne doit pas être administrée sèche, mais plutôt toujours être mélangée à des fruits pulpeux (ex. : compote de pommes), des jus de fruits, ou tout autre liquide au choix pour augmenter l'acceptabilité au goût. Des céréales (chaudes ou froides), soupes, yoghourt, crème-dessert ou fromage cottage peuvent également être utilisés. Si un liquide est utilisé comme diluant, on doit laisser la poudre reposer à la surface pendant 1 à 2 min afin d'éviter les grumeaux lors du mélange, puis mélanger complètement. On doit rincer le verre et boire le contenu afin de ne pas perdre la poudre collée aux parois de celui-ci. On peut mettre la poudre diluée au réfrigérateur pour la nuit pour diminuer l'aspect granuleux et augmenter l'acceptabilité au goût. On doit toujours bien mélanger la solution immédiatement avant l'administration.

Si plus d'une dose est prise par jour, la première dose doit être prise au petit-déjeuner ou au déjeuner et une seconde dose au dîner. Si une dose de médicament est oubliée, celle-ci doit être prise aussitôt que possible. Les doses suivantes doivent être prises telles qu'à l'habitude. Toutefois, si l'on est proche de la dose suivante, elle ne doit pas être doublée. Toute autre médication doit être prise au moins 2 heures avant ou 4 heures après la colestyramine.

Un apport adéquat en fibres dans le régime réduit de façon significative la constipation associée à l'utilisation de cet agent. La poudre sèche doit être gardée dans un endroit sec.

Divers. — Le benfluorex se prend de préférence au début des repas. Il ne semble provoquer que de légers effets indésirables de nature digestive (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée) ou de l'asthénie, de la somnolence ou un état vertigineux. Si ces effets persistent ou deviennent incommodes, un médecin doit être consulté. L'ézétimibe se prend sans égard aux repas et au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise d'un séquestrant d'acides biliaires. Finalement, il est possible de diminuer les bouffées de chaleur associées à l'acide nicotinique à libération prolongée par la prise avec de la nourriture ou de l'aspirine 325 mg 30 min au préalable. De plus, l'augmentation de la dose doit se faire graduellement, généralement en 4 semaines.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Dyslipidémies

Elles consistent en une perturbation des concentrations plasmatiques de lipides. Les lipides circulants, le cholestérol et les triglycérides sont hydrophobes et nécessitent des lipoprotéines pour assurer leur transport. On distingue six classes de lipoprotéines : les chylomicrons, les VLDL, les IDL, les LDL, les HDL et la lipoprotéine (a). Les LDL sont les principales lipoprotéines responsables de l'athérosclérose. Il existe des causes primaires (génétiques) et secondaires (syndrome néphrotique, médicaments, diabète, obésité, insuffisance rénale, alcool, etc.) de l'hyperlipidémie.

Stratégie thérapeutique

Elle varie selon les facteurs de risque et la présence de maladie athérosclérotique.

Chez les patients sans maladie coronarienne avec deux facteurs de risque et plus et un risque estimé de maladie coronarienne à 10 ans inférieur à 20 %, l'initiation d'une thérapie pharmacologique dépend du nombre de facteurs de risque et des niveaux de LDL mesurés. Ainsi, les patients ayant de 0 à 1 facteur de risque et des LDL > 4,9 mmol/L, les patients ayant 2 facteurs de risque ou plus, un risque à 10 ans estimé entre 10-20 % et des LDL > 3,4 mmol/L, les patients ayant 2 facteurs de risque ou plus, un risque à 10 ans estimé < 10 % et des LDL > 4,1 mmol/L méritent une thérapie pharmacologique.

Les patients avec une maladie coronarienne ou l'équivalent, les diabétiques et les patients ayant un risque de maladie coronarienne estimé à 10 ans supérieur à 20 % avec des niveaux de LDL > 3,4 mmol/L méritent une thérapie pharmacologique. Lorsque les niveaux de LDL sont entre 2,6 et 3,4 mmol/L, une thérapie pharmacologique est à considérer.

Choix d'un agent pharmacologique. — Il réside dans la cause de l'hyperlipidémie (primaire, secondaire ou multifactorielle) et dans la présence ou non d'une hypertriglycéridémie. Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, ayant démontré des diminutions significatives de l'incidence d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité totale, demeurent les agents de premier choix dans la majorité

des dyslipidémies. Dans le cas d'hypertriglycéridémie, les fibrates peuvent être des choix avantageux étant donné leur effet prédominant sur ces lipides.

Optimisation thérapeutique

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase devraient être pris au coucher sauf la lovastatine qui doit être prise avec le repas du soir et la rosuvastatine qui peut être prise à tout moment. Les fibrates sont généralement pris en mangeant afin d'augmenter leur biodisponibilité. De même, les séquestrants d'acides biliaires doivent être pris préférentiellement aux repas. L'adaptation posologique dans les cas d'insuffisance hépatique et rénale est nécessaire pour plusieurs hypolipémiants.

Prévention de l'iatropathogénie. — L'utilisation d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase est contre-indiquée chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique ou de myopathie. Les fibrates sont contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques et rénaux. Seul le bésafibrate peut être administré en cas d'insuffisance rénale avec une adaptation posologique. Dans les cas de cholestase complète, l'utilisation de séquestrants est inutile étant donné l'absence de sels biliaires.

L'association d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et d'autres médicaments pouvant augmenter le risque de myopathie (fibrates, acide nicotinique) est généralement déconseillée.

Lors de l'initiation d'un traitement avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être pratiquées en début de traitement et régulièrement ensuite afin de vérifier l'élévation des transaminases. Une augmentation de plus de trois fois la normale des transaminases impose l'arrêt du traitement.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent rarement causer des myalgies et des rhabdomyolyses.

Afin de minimiser les bouffées de chaleur associées à l'acide nicotinique, on recommande de prendre le médicament au coucher avec une légère collation et 30 min après la prise d'aspirine 325 mg.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

L.C. est un homme de 61 ans, obèse, qui fume un demi-paquet de cigarettes par jour et qui n'a aucune intention d'arrêter. Ses autres problèmes médicaux incluent l'hypertension, une maladie articulaire dégénérative et la goutte. Il se présente à la clinique avec une tension artérielle à 130/85 mmHg (assis). Les résultats de laboratoire récents sont : sodium

140 mmol/L, potassium 4,6 mmol/L, chlore 100 mmol/L, CO₂ 25 mmol/L, glucose 6,2 mmol/L, créatinine 78 µmol/L et cholestérol total 6,5 mmol/L. Le patient prend de l'hydrochlorothiazide 25 mg/jour, lisinopril 20 mg/jour, aténolol 50 mg/jour, colchicine 0,6 mg 2 fois/jour et de l'ibuprofène 600 mg 3 fois/jour au besoin pour la douleur.

QUESTIONS

1. Parmi les recommandations suivantes, laquelle est la plus pertinente?

- a) Instaurer une thérapeutique de suppression de l'appétit.
- b) Obtenir un profil lipidique à jeun.
- c) Prescrire des timbres de nicotine au patient.
- d) Arrêter tout médicament qui altère les concentrations lipidiques.

À une visite suivante, un profil lipidique est obtenu :

- cholestérol total 6,7 mmol/L ;
- triglycérides 1,6 mmol/L ;
- HDL 0,9 mmol/L ;
- LDL 4,8 mmol/L ;
- glucose 5,9 mmol/L.

2. Étant donné que le profil lipidique n'est pas à un niveau désiré, quelle est parmi les recommandations suivantes la plus appropriée?

- a) Recommander des changements au niveau des habitudes de vie (exercices, consommation d'alcool, etc.) et référer à une nutritionniste pour un régime.
- b) Débuter un traitement par colestyramine, 8 g 3 fois/jour.
- c) Instaurer le bézafibrate, 200 mg 3 fois/jour.
- d) Débuter la simvastatine 10 mg/jour.

3. Le médecin décide d'instaurer une thérapeutique par la pravastatine. Avant de débiter cette thérapeutique, laquelle des évaluations suivantes devra être effectuée?

- a) Des tests de fonction hépatique.
- b) Un électrocardiogramme.
- c) Un examen ophtalmologique.
- d) Un ultrason carotidien.

L.C. reçoit la pravastatine depuis maintenant 5 mois, à raison de 40 mg/jour. Il retourne à la clinique pour obtenir un nouveau profil lipidique. Le patient va très bien et ne tout problème avec son traitement actuel. Son LDL est maintenant de 4,0 mmol/L et ses triglycérides à 1,7 mmol/L.

4. Laquelle (lesquelles) des recommandations suivantes est (sont) la plus appropriée(s)?

- a) Continuer le traitement actuel.
- b) Arrêter la pravastatine et débiter l'atorvastatine pour obtenir un meilleur contrôle des LDL.
- c) Ajouter l'acide nicotinique à libération prolongée pour diminuer encore plus les LDL.
- d) Arrêter la pravastatine et débiter le fénofibrate 200 mg au dîner.

À la visite suivante, L.C. se plaint de douleur abdominale, constipation, et brûlures d'estomac. La tension artérielle est de 120/80 mmHg et l'examen physique est sans particularité. Les résultats de laboratoire incluent des tests de fonctions hépatiques qui sont normaux à l'exception des triglycérides (2,8 mmol/L), le glucose (8,3 mmol/L) et la créatinine sérique (133 µmol/L).

5. Laquelle des causes suivantes est plus probablement responsable des récents problèmes de LC?

- a) Les symptômes gastro-intestinaux induits par la pravastatine.
- b) La pancréatite secondaire à l'élévation des triglycérides.
- c) Les symptômes gastro-intestinaux induits par la colestyramine.
- d) L'ulcère peptique secondaire à l'ibuprofène.

RÉPONSES

1. b)

Étant donné qu'il s'agit d'un patient avec plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne (homme de 61 ans, obésité, hypertension, tabagisme) et un cholestérol total élevé, il est impératif de faire un profil lipidique pour déterminer le besoin d'un traitement hypolipidémiant. Bien entendu, il importe également que le patient perde du poids et cesse de fumer.

2. d)

Ce patient doit être considéré à haut risque puisque le risque estimé à 10 ans de développer une maladie coronarienne est de 25 %. La simvastatine serait l'agent de choix ici étant les LDL élevées chez ce patient. Étant donné que les triglycérides sont normaux, le bézafibrate ne serait par le traitement de choix, et la colestyramine est généralement considérée comme un deuxième choix étant donné les effets indésirables et l'acceptabilité de ce produit par les patients. Pour ce qui est des changements des habitudes de vie, ils sont essentiels peu importe la thérapie choisie et ne pourraient être utilisés comme seul traitement étant donné les faibles changements qu'ils produisent sur le profil lipidique.

3. a)

Étant donné que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent induire des augmentations des enzymes hépatiques et de la créatine kinase, il importe d'évaluer la fonction hépatique avant l'instauration de la thérapeutique pour être en mesure d'interpréter toute élévation qui pourrait se produire en cours de traitement.

4. b)

Étant donné que nous avons obtenu une réduction significative mais non suffisante des LDL avec la pravastatine à des doses maximales, celle-ci devrait être remplacée par un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase plus puissant, tel que l'atorvastatine ou la rosuvastatine. Alternativement, on pourrait ajouter un deuxième agent d'une autre classe ; toutefois, l'ajout de l'acide nicotinique ne devrait être réservé que pour les patients à haut risque qui ne sont pas bien contrôlés par d'autres thérapies, à cause du risque accru de troubles musculaires lorsqu'une telle association est utilisée.

5. c)

a), d) Comme il s'agit de symptômes récents, il est peu probable que la pravastatine ou l'ibuprofène soient responsables.

c) Par contre, si la colestyramine avait été prescrite, elle aurait pu être responsable de symptômes gastro-intestinaux.

b) Enfin, la pancréatite est improbable étant donné les niveaux relativement faibles de triglycérides.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADKINS J.C., FAULDS D. — Micronised Fenofibrate : a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs*, 1997, 54, 615-633.
- AFSSAPS — *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. Mars 2005.
- CHONG P.H., SEEGER J.D. — Atorvastatin calcium : an addition to HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacotherapy*, 1997, 17, 1 157-1 177.
- CHONG P.H., YIM B.T. Rosuvastatin for the treatment of patients with hypererolemia. *Ann. Pharmacother.*, 2002, 36, 93-101.
- DOWNES J.R., CLEARFIELD M., WEIS S., WHITNEY E., SHAPIRO D.R., BEERE P.A. *et al.* — Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : results of the AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, 279, 1615-22.
- DE BACKER G., AMBROSIONI E., BORCH-JOHNSON K. *et al.* — EUROPEAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE. *EUR. HEART J.*, 2003, 24, 1601-1610.
- EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. — Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497.
- EXPERT PANEL NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. — Report of the of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*, 1992, 89 (suppl 2), S3- S20.
- FARMER J.A., GOTTO Jr A.M. — Choosing the right lipid-regulating agent. *Drugs*, 1996, 52, 649-661.
- FODOR J.G., FROHLICH J.J., GENEST J.J.G., MCPHERSON P.R. — Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. *CMAJ*, 2000, 162, 1441-7.
- FRICK M.H., ELO O., HAAPA K., *et al.* — Helsinki heart study, primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1 237-1 245.
- FUSTER V., BADIMON L., BADIMON J.J., CHESEBORO J.H. — The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 242-250.
- FUSTER V., BADIMON L., BADIMON J.J., CHESEBORO J.H. — The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 310-318.
- GENEST J., FROHLICH J., FODOR G. *et al.* — Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease : summary of the 2003 update. *CMAJ*, 2003, 169, 921-924.
- GOA K.L., BARRADELL L.B., PLOSKER G.L. — Bezafibrate, an update of its pharmacology and use in the management of dyslipidaemia. *Drugs*, 1996, 52, 725-753.
- GRUNDY S.M., CLEEMAN J.I., MERZ N.B. *et al.* — Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110, 227-239.
- HARIA M., MCTAVISH D. — Pravastatin : a reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*, 1997, 53, 299-336.
- HAS — *Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global*. Septembre 2004.
- Heart Protection Study Group. — MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 7-22.
- HSU I., SPINLER S.A., JOHNSON N.E. — Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann. Pharmacother.*, 1995, 29, 743-759.
- LEA A.P., MCTAVISH D. — Atorvastatin : a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs*, 1997, 53, 828-847.
- MARON D.J., FAZIO S., LINTON M.F. — Current perspectives on statins. *Circulation*, 2000, 101, 207-213.
- MCCLELLAN K.J., WISEMAN L.R., MCTAVISH D. — Cerivastatin. *Drugs*, 1998, 55, 415-420.
- MCCORMACK P.L., KEATING G.M. — Prolonged release nicotinic acid. *Drugs*, 2006, 66 (18), 2719-2740.
- NUTESCU E.A. — Ezetimibe : A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy*, 2003, 23, 1463-1474.
- PLOSKER G.L., WAGSTAFF A.J. — Fluvastatin : a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs*, 1996, 51, 433-459.
- PYÖRÄLÄ K., DE BACKER G., GRAHAM I., POOLE-WILSON P., WOOD D. — Prevention of coronary heart disease in clinical practice : recommendations of the Task force of the european society of cardiology, European atherosclerosis society and European society of hypertension. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 1 300-1 331.
- SACKS F.M., PFEFFER M.A., MOYE L.A. *et al.* — The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1001-1009.
- SHEPHERD J., COBBE S.M., FORD I. *et al.* — Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1301-1307.
- SOTIRIOU C.G., CHENG J.W.M. — Beneficial effects of statins in coronary artery disease – Beyond lowering cholesterol. *Ann. Pharmacother.*, 2000, 34, 1432-9.
- SPENCER C.M., BARRADELL L.B. — Gemfibrozil : a reappraisal of its pharmacological properties and place in the management of dyslipidaemia. *Drugs*, 1996, 51, 982-1018.
- THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. — Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1349-57.
- THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. — Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344, 1383-1389.
- WILLIAMSON D.R., PHARAND C. — Statins in coronary heart disease. *Pharmacotherapy*, 1998, 18, 242-254.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	464
<i>Physiopathologie</i>	464
Étiologie	464
Clinique	465
<i>Diagnostic</i>	466
<i>Médicaments des hypothyroïdies</i>	466
Mécanisme d'action	466
Pharmacocinétique	466
Critères de choix thérapeutique	467
<i>Traitement des hypothyroïdies de l'adulte</i> ...	467
<i>Traitement du coma myxœdémateux</i>	467
<i>Traitement des hypothyroïdies du sujet âgé</i> ..	467
<i>Traitement des hypothyroïdies du nourrisson</i> ..	467
<i>Traitement des hypothyroïdies chez la femme enceinte</i>	467
<i>Traitement des hypothyroïdies iatrogènes</i> ...	467
Optimisation thérapeutique	468
<i>Optimisation posologique</i>	468
Posologie et plans de prise	468
Adaptation posologique	468
<i>Prévention de l'iatropathologie médicamenteuse</i>	468
Prévention des risques majeurs	468
Prévention des effets indésirables	468
<i>Conseils au patient</i>	468
CE QU'IL FAUT RETENIR	469
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	469
Références bibliographiques	470

23

Traitement des hypothyroïdies

Brigitte Sallerin

*Pharm D, PhD, Professeur de pharmacie clinique,
faculté de pharmacie, Toulouse*

Sylvie Guichard

*PharmD, PhD, maître de conférences,
faculté de pharmacie, Toulouse*

Philippe Caron

*Professeur d'endocrinologie générale,
CHU Rangueil, Toulouse*

Nous remercions

Sophie Perrin

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon,
pour la relecture de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

La glande thyroïde est une glande endocrine synthétisant les hormones thyroïdiennes. Ces hormones iodées sont indispensables à la croissance et au développement fœtal et exercent à l'âge adulte des actions sur la thermogénèse et sur le métabolisme intermédiaire. La thyroïde est constituée d'unités fonctionnelles qui sont à la fois les lieux de synthèse, de stockage et de sécrétion des hormones thyroïdiennes : les follicules thyroïdiens. Ces follicules comportent en périphérie une monocouche de thyrocytes où sont synthétisées et sécrétées les hormones thyroïdiennes et la colloïde, centrale, qui est le lieu de stockage de ces hormones alors couplées à une protéine, la thyroglobuline. La production des hormones thyroïdiennes est dépendante des apports exogènes en iode (alimentation), transformé en iodures dans le tube digestif. Les iodures sont captés au niveau de la membrane basale des thyrocytes par un symporteur d'iode qui permet de concentrer les iodures dans la thyroïde. Ils sont oxydés et organifiés par la thyroperoxydase, enzyme située dans la membrane apicale des thyrocytes. Il y a fixation des iodures sur des résidus tyrosyls de la thyroglobuline pour former des mono- et diiodotyrosines (MIT et DIT). Un couplage des radicaux tyrosyls se produit dans le colloïde au sein de la molécule de thyroglobuline et conduit à la formation de T3 (3-5-3' triiodothyronine) et de T4 (3-5-3'-5' tétraiodothyronine). Seules les formes lévogyres sont synthétisées et sécrétées. Pour pourvoir aux besoins en hormones thyroïdiennes de l'organisme, les molécules de thyroglobuline sont recaptées par le pôle apical du thyrocyte par pinocytose et dégradées par des enzymes lysosomiales, libérant ainsi T4 et T3 qui passent dans la circulation sanguine. T4 et T3 sont présents dans la circulation sous forme libre et sous forme liée à des protéines de transport (*Thyroxin Binding Globulin* (TBG), transthyréretine et albumine). La TBG lie préférentiellement la T4. La fraction libre est biologiquement active et ne représente que 0,5 % de la T3 totale et 0,03 % de la T4 totale. La T4 est la plus fortement liée aux protéines ce qui explique sa longue demi-vie (6-7 j) alors que celle de la T3, moins fortement liée, est plus facilement métabolisée (24 h environ). La T4 subit une désiodation aux niveaux hépatique, rénal et musculaire pour être transformée en T3, molécule active et en rT3 inactive. La proportion rT3/T3 augmente dans certaines situations pathologiques telles que le jeûne, l'insuffisance rénale ou le choc septique. La T3 libre se fixe sur des récepteurs nucléaires fixés sur l'ADN au niveau de promoteurs. À l'état non lié, le récepteur a un effet répresseur. La liaison de l'hormone à son récepteur active la transcription du gène sous le contrôle du promoteur. T4 et T3 subissent une dégradation non désiodative dans le foie par sulfo- et glucuro-conjugaison puis excrétion biliaire. Elles sont également inactivées soit par une désamination oxydative en acides tri- et tétraiodoacétique (TRIAC et TETRAC), soit par une dégradation désiodative, en T3 et rT3 pour la T4, en MIT et DIT pour la T3.

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement fœtal (croissance et différenciation des tissus et

en particuliers du cerveau) et après la naissance, au développement du squelette et du système nerveux central. Une carence à ce stade conduit à une hypotrophie des neurones corticaux se traduisant par un crétinisme et à un développement incomplet du squelette (nanisme). À l'âge adulte, les hormones thyroïdiennes influent sur la thermogénèse par augmentation de la consommation d'oxygène et sur le métabolisme intermédiaire. Leurs actions sur le catabolisme et l'anabolisme s'équilibrent en situation physiologique. En situation de carence en hormones thyroïdiennes, c'est l'effet anabolique qui devient prédominant. En situation d'hypersécrétion, c'est l'effet catabolisant qui l'emporte. Ainsi, à dose physiologique, les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique, alors qu'à forte dose, l'effet catabolique prédomine et conduit à une perte de tissu musculaire. L'action sur le métabolisme des glucides est à la fois directe et indirecte par potentialisation de l'action de l'insuline et de l'adrénaline sur ce métabolisme. Enfin, la lipolyse est stimulée mais également la synthèse du cholestérol et des triglycérides.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est très étroitement régulée, par la thyroestimuline (TSH) au niveau hypophysaire, elle-même régulée par la thyrolibérine (TRH) hypothalamique. La TRH exerce un contrôle positif sur l'hypophyse en stimulant à la fois la sécrétion et la synthèse de TSH. Celle-ci stimule toutes les étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes depuis la captation thyroïdienne des iodures circulants jusqu'à la libération de la T4 et de la T3. Un rétrocontrôle négatif est exercé par les hormones thyroïdiennes elles-mêmes sur la TSH en inhibant la synthèse et la sécrétion de TSH et en diminuant la sécrétion de TRH. Enfin, l'iode est capable, lorsqu'il est en excès, de bloquer l'hormonogénèse thyroïdienne. Ce processus, appelé effet Wolff- Chaikoff, inhibe la captation d'iodures et l'organification, réduisant la production d'hormones thyroïdiennes. Cet effet est cependant transitoire et un échappement est observé après quelques semaines. Cette étroite régulation à trois étages, hypothalamus, hypophyse et glande thyroïde permet de maintenir l'équilibre entre les différents effets exercés par les hormones thyroïdiennes.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'insuffisance thyroïdienne résulte soit d'une atteinte primitive de la glande thyroïde (hypothyroïdie primaire) soit d'une carence en TSH en cas d'atteinte hypophysaire ou hypothalamique (hypothyroïdie secondaire). Dans le premier cas, la TSH est élevée. Dans le second cas, elle est normale ou basse (Perlemuter, 1999 ; Chanson, 2000).

Étiologie

► Hypothyroïdies auto-immunes

La thyroïdite de Hashimoto est la forme la plus fréquente des hypothyroïdies en dehors des carences iodées. Il s'agit d'une thyroïdite auto-immune se traduisant par une infiltration lympho-plasmocytaire de la glande responsable d'une hypothyroïdie. Cependant l'absence de ces autoanticorps

ne permet pas d'exclure cette cause. On observe des taux très élevés d'Ac antithyroperoxydase (anti-TPO) qui induisent une atrophie progressive de la glande thyroïde. La présence d'un goitre ferme hétérogène est une caractéristique essentielle. L'interrogatoire retrouve souvent des antécédents familiaux de maladies auto-immunes.

L'apparition d'Ac antithyroperoxydase et d'Ac antithyroglobuline en l'absence de goitre s'observe dans la thyroïdite chronique atrophique. Dans de rares cas, il y a production d'Ac bloquants (antirécepteurs de la TSH), inhibant la fixation de TSH sur son récepteur.

► Hypothyroïdies iatrogènes

Elles peuvent correspondre à un effet indésirable du traitement des hyperthyroïdies. Ainsi, un traitement par iode radioactif, par antithyroïdiens de synthèse ou une thyroïdectomie subtotale peut causer une hypothyroïdie à plus ou moins long terme.

La surcharge iodée est également une cause fréquente d'hypothyroïdie. L'administration prolongée d'amiodarone, molécule iodée, peut provoquer une hypothyroïdie. L'arrêt du traitement n'est pas toujours possible, et même quand il l'est, l'amiodarone a une demi-vie prolongée (de 20 à 100 j) qui provoque une persistance de cette hypothyroïdie bien après l'arrêt du traitement.

Le lithium, utilisé dans le traitement des syndromes maniaque-dépressifs peut induire une hypothyroïdie. Là encore, l'arrêt thérapeutique permet de résoudre l'hypothyroïdie le plus souvent.

Certaines cytokines peuvent induire une thyroïdite auto-immune ou exacerber une thyroïdite auto-immune chronique.

L'iode radioactif, utilisé lors du traitement d'une hyperthyroïdie, induit une hypothyroïdie dans 30% des cas après 5 ans. Une radiothérapie externe cervicale (lymphome non hodgkinien, cancers ORL, irradiation corporelle totale) conduit également à une destruction de la glande thyroïde, d'autant plus fréquente qu'elle est associée à une chimiothérapie.

Enfin, une carence iodée telle que survenant dans les pays en développement, est à l'origine d'hypothyroïdies. Dans les pays industrialisés, la supplémentation du sel de table en iode a permis d'éradiquer ces hypothyroïdies.

► Hypothyroïdies secondaires

Elles proviennent d'une insuffisance hypophysaire à la sécrétion de TSH ou hypothalamique à la sécrétion de TRH. Elles sont plus rares. L'infiltration myxœdémateuse est exceptionnelle. Ces hypothyroïdies secondaires peuvent avoir une origine tumorale, chirurgicale ou survenir en *post-partum*. D'autres signes de déficit hypophysaire (gonadiques, corticotropes) sont à rechercher.

Clinique

► Hypothyroïdie clinique

L'hypothyroïdie entraîne une diminution de la thermogénèse et une vasoconstriction qui se traduit par une hypo-

thermie surtout cutanée. Le ralentissement du métabolisme de base se traduit par un ralentissement moteur et psychique. On observe une bradycardie due à une action directe sur les cellules myocardiques et à la vasoconstriction qui diminue le débit cardiaque. Les patients ont tendance à prendre du poids (augmentation de l'anabolisme du cholestérol et des triglycérides) et les tissus sont infiltrés de mucopolysaccharides synthétisés en excès et non métabolisés qui créent un myxœdème caractéristique de la maladie. La contraction et décontraction musculaires sont ralenties. Les patients ont un aspect bouffi et vieilli et l'absence de métabolisation du carotène en vitamine A leur confère un teint jaune-orangé.

Les signes cliniques des hypothyroïdies, notamment le myxœdème, sont rares et les formes frustes sont très fréquentes. Il est donc légitime de faire un bilan biologique de la thyroïde devant des manifestations cardiaques ou neuropsychiques inexpliquées.

► Hypothyroïdies subcliniques

Les signes cliniques sont peu nombreux. On peut retrouver une asthénie à l'effort, des signes cutanés tels qu'une chute de cheveux, une sécheresse des téguments, des signes généraux tels qu'une prise de poids inexpliquée, une frilosité, des crampes musculaires. Une hypercholestérolémie est présente dans 20% des cas. Le bilan thyroïdien avec dosage de la TSH permet d'affirmer le diagnostic.

► Coma myxœdémateux

C'est une complication rare de l'hypothyroïdie, retrouvée fréquemment chez des sujets âgés ayant interrompu leur traitement. Un facteur déclenchant tel qu'une pathologie intercurrente, le froid ou un traitement sédatif peuvent conduire à une majoration des signes d'hypothyroïdie sous forme d'un coma calme sans signe de localisation, une hypothermie et une bradycardie. Une défaillance cardiaque ou respiratoire peut causer le décès.

► Myxœdème atrophique

La symptomatologie est voisine de la thyroïdite d'Hashimoto mais on observe une atrophie thyroïdienne et une absence d'autoanticorps antithyroïdiens. Cette forme correspondrait à un stade évolutif d'une maladie d'Hashimoto.

► Hypothyroïdies congénitales

Les hypothyroïdies congénitales peuvent être dues à une athyréose, à des anomalies de l'hormonogénèse, à la présence d'Ac antirécepteurs de la TSH maternels bloquants ou à un traitement de la mère par antithyroïdiens de synthèse. Des goitres ont été décrits chez des nouveau-nés dont les mères avaient reçu des produits de contraste iodés pendant leur grossesse. Un cas a été rapporté concernant l'administration d'ovules de povidone 7 j avant l'accouchement ayant provoqué une hypothyroïdie néonatale. L'hypothyroïdie est présente dès la naissance et peut causer un retard mental. Le nouveau-né est apathique, somnolent, avec un ictère néonatal persistant et une peau sèche. La recherche de l'hypothyroïdie est devenue systé-

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

matique au 5^e-6^e jour de vie. La mise en place rapide d'un traitement substitutif permet une restauration complète du développement de ces patients sans séquelles.

DIAGNOSTIC

L'examen clinique est important et comporte la recherche de signes généraux et la palpation de la glande thyroïde. Les hypothyroïdies frustes représentent à l'heure actuelle la grande majorité des hypothyroïdies. Les signes cliniques sont peu spécifiques (asthénie, dépression, hypercholestérolémie) et le diagnostic biologique prend toute son importance (Anaes, 1999). Le bilan thyroïdien permet d'affirmer le dysfonctionnement et d'orienter vers une origine haute ou basse de la pathologie. L'élévation du taux de TSH (> 8 à 10 mU/L, normales de 0,2-5 mU/L) permet en général à lui seul d'affirmer le diagnostic. En cas de myxœdème, la diminution du taux sanguin de T4

libre (normales de 7 à 23 pg/mL) permet de juger de la profondeur de l'hypothyroïdie. En cas de TSH normale ou légèrement diminuée et de T4I basse, l'origine centrale en particulier hypophysaire de l'hypothyroïdie doit être évoquée. La recherche d'autoanticorps antithyroxydases (anti-TPO) est utile surtout si le goitre est volumineux et permet de détecter une thyroïdite d'Hashimoto dans sa phase précoce avant le stade d'hypothyroïdie.

L'échographie permet d'évaluer la structure thyroïdienne et n'est à réaliser que si la palpation de la thyroïde est anormale.

MÉDICAMENTS DES HYPOTHYROÏDIES

Les hormones thyroïdiennes constituent le traitement de l'insuffisance thyroïdienne. Plusieurs présentations d'hormones thyroïdiennes contenant T4 ou T3 et une association de T4 et de T3 sont disponibles (tableau 23.1) (Farwell, 1998).

Tableau 23.1. Médicaments des hypothyroïdies.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages	Posologie
L-thyroxine ou lévothyroxine ou LT4	Lévothyrox	Comprimés sécables	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg	Adulte : 25 µg/j pendant 2-4 semaines puis incréments de 12,5-25 µg toutes les 2-4 semaines Coronarien : 12,5 µg/j pendant 2-4 semaines puis incréments de 12,5 µg toutes les 3 semaines Enfant : 7-10 µg/kg/j pendant 2 semaines puis 3-5 µg/kg/j (1 goutte de solution = 5 µg)
	L-thyroxine Roche	Solution buvable	150 µg/mL	
		Ampoules injectables	200 µg/1 mL	Posologie initiale de 50-100 µg/j puis relais PO en augmentant la posologie de 20-30 %
Liothyronine (LT3)	Cynomel	Comprimés sécables	25 µg	25 µg puis incréments de 12,5-25 µg tous les 15-30 j
Association LT4 et LT3	Euthyril	Comprimés sécables	100 µg LT4 + 20 µg LT3	Posologies variables
Tiratricol	Téatrois	Comprimés	0,35 µg	3-5 cp/j en 3-5 prises

Mécanisme d'action

Le traitement étant substitutif, le mécanisme d'action est strictement celui des hormones endogènes. Les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme de base, la consommation en oxygène et le débit cardiaque. Les récepteurs à la T3 sont localisés au niveau nucléaire. Leur ligand préférentiel est la T3, la T4 étant considérée comme une prohormone. En l'absence d'hormone, les récepteurs sont liés à des éléments de réponse (*Thyroid Response Element* ou TRE) situés sur l'ADN au niveau du promoteur. Ils répriment la transcription du gène situé en aval. En présence de ligand, la répression est levée et la transcription est effective. Un effet inverse est observé sur le gène de la TSH où l'absence d'hormone induit une transcription accrue de TSH.

Pharmacocinétique

► L-thyroxine ou lévothyroxine (LT4)

L'absorption est intestinale, rapide et de l'ordre de 80 % de la dose administrée. Elle est supérieure en cas de prise à jeun (80 %). La liaison aux protéines plasmatiques est forte (99,97 % pour la T4 et 99,5 % pour la T3) et le volume de distribution réduit (10 L environ). Après métabolisation hépatique, il y a sécrétion biliaire et réabsorption par un cycle entéro-hépatique. La métabolisation et l'intensité du cycle entéro-hépatique peuvent être modifiées au cours de circonstances physiologiques ou pathologiques. La demi-vie prolongée (6-7 j) de la T4 ne nécessite qu'une prise journalière. La lévothyroxine passe très peu la barrière placentaire et le traitement substitutif doit être augmenté pendant la grossesse et poursuivi pendant l'allaitement.

► L-triiodothyronine ou liothyronine (LT3)

L'absorption digestive est complète (95 %) et rapide (4 h). La LT3 constituant la forme active des hormones thyroïdiennes, son action est plus rapide que celle de la LT4. Cependant, sa demi-vie étant plus faible (24 h), deux à 3 prises quotidiennes sont nécessaires ce qui provoque des variations importantes de concentrations plasmatiques à l'origine d'effets secondaires cardiaques. La liaison aux protéines plasmatiques est plus faible que pour la LT4 et le volume de distribution plus élevé (40 L environ). L'excrétion est à la fois rénale et biliaire compte tenu des différentes voies métaboliques. La LT3 ne franchit pas la barrière placentaire.

► Acide 3-5-3' triiodothyroacétique ou TRIAC

C'est un métabolite de la T3 qui agirait préférentiellement au niveau hypophysaire (action frénatrice de la sécrétion de TSH) avec des effets périphériques moins importants que ceux de la T3. Sa demi-vie est brève (5-7 h). Son métabolisme est hépatique par sulfo- et glucuroconjugaison.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Le but du traitement est de restaurer l'euthyroïdie. La mise en place d'un traitement doit tenir compte de l'âge du sujet, du risque coronarien et de la sévérité des signes cliniques de la maladie. Les hormones thyroïdiennes ayant des demi-vies longues, les effets du traitement sont progressifs (Farwell, 1998).

TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES DE L'ADULTE

La prise en charge est codifiée par une conférence de consensus. La lévothyroxine est considérée comme le traitement de première intention des hypothyroïdies. La posologie moyenne est de 1,6 à 2,0 µg/kg/jour. C'est une prohormone qui permet une formation physiologique de T3 à partir de la lévothyroxine par désiodation périphérique et une durée d'action prolongée. L'effet thérapeutique n'est cependant observable qu'après quelques jours de traitement.

TRAITEMENT DU COMA MYXŒDÉMATEUX

Il s'agit d'une situation d'urgence où l'administration de lévothyroxine par voie parentérale est nécessaire, associée à une réanimation. L'hyponatrémie est un signe constant. Le traitement par lévothyroxine par voie intraveineuse est instauré à la posologie 50 à 100 µg/j. L'association de glucocorticoïdes est indiquée dans les premiers jours.

TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES DU SUJET ÂGÉ

Le bénéfice du traitement substitutif doit être évalué au regard du risque coronarien mais également du risque accru d'évolution vers une hypothyroïdie clinique. La mise en place du traitement doit être beaucoup plus progressive du fait du risque coronarien. La dose moyenne substitutive est approximativement diminuée de 20 % par rapport au sujet jeune, réduction atteignant 50 % à l'âge de 80 ans. Une surveillance électrocardiographique est parfois nécessaire.

TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES DU NOURRISSON

La T4 est là encore la thérapeutique de choix. Le traitement doit débuter dans les deux premières semaines de vie à la posologie initiale de 7-10 µg/kg/j. Deux semaines sont nécessaires à la normalisation de la TSH. La posologie sera ensuite adaptée en fonction des résultats biologiques à la fin du premier mois pour atteindre une posologie efficace de 3 à 5 µg/kg/j soit 1 goutte de lévothyroxine solution buvable (5 µg/goutte) par kg de poids. Lors de la croissance, les doses sont de nouveau adaptées et sont en moyenne de 3 µg/kg/j.

TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Il n'est pas rare de voir apparaître un goitre hyperplasique en début de grossesse du fait du besoin accru d'iode. Une augmentation des apports iodés est alors nécessaire. Une prophylaxie iodée systématique par 200 µg/j d'iodure de potassium doit être mise en place pendant toute la grossesse et l'allaitement.

L'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patientes traitées pour hypothyroïdies ne doit absolument pas être interrompue pendant leur grossesse mais doit être augmentée dès le diagnostic de grossesse du fait de modifications physiologiques ayant des conséquences pharmacocinétiques (augmentation de la TBG) et l'augmentation de la dose de LT4 peut être de 30 à 50 %. Une dose de l'ordre de 2 µg/kg/j doit être prescrite lorsque l'hypothyroïdie est diagnostiquée au cours de la grossesse. Le retour aux doses antérieures à la grossesse doit être entrepris après l'accouchement.

TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES IATROGÈNES

Elles sont en général régressives à l'arrêt du produit en cause. En cas d'impossibilité d'arrêt, un traitement substitutif sera mis en place et équilibré comme pour une hypothyroïdie non iatrogène.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie et plans de prise (tableau 23.1)

► L-thyroxine ou lévothyroxine (LT4)

Le traitement substitutif par hormones thyroïdiennes doit être instauré de manière progressive. La posologie de départ est de 25 µg de lévothyroxine incrémentée par paliers de 12,5   25 µg tous les 15-30 jours. La posologie moyenne est de 1,5-2 µg/kg/j. Chez le sujet jeune sans antécédents cardiovasculaires, une dose d'emblée efficace peut être instituée. Chez le sujet coronarien, l'initiation du traitement se fera à plus faible dose (12,5 µg/j) et beaucoup plus progressive (12,5 µg toutes les 3 semaines). Les β-bloquants, dont le propranolol, peuvent être associés.

En cas de relais de la voie intraveineuse à la voie orale, la posologie doit être augmentée de 20   30 %. Les posologies doivent être augmentées en cas de syndrome de malabsorption et en cas d'atteinte hépatique.

► L-triiodothyronine ou liothyronine (LT3)

La posologie de départ est de 25 µg de liothyronine, incrémentée par paliers de 12,5   25 µg tous les 15-30 jours. La posologie moyenne est de 25-75 µg/j.

Adaptation posologique

L'adaptation posologique est basée sur la régression des signes cliniques de la maladie. Seule la TSH doit être dosée pour le suivi du traitement en cas d'hypothyroïdie périphérique.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE MÉDICAMENTEUSE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

La contre-indication absolue d'un traitement par hormones thyroïdiennes est bien entendu l'hyperthyroïdie non contrôlée par la prise d'antithyroïdiens de synthèse. L'existence d'une insuffisance coronarienne est une contre-indication dont on a vu qu'elle n'était cependant pas absolue.

► Interactions médicamenteuses

Les hormones thyroïdiennes, de par leur absorption digestive, ont une biodisponibilité diminuée en présence de cholestyramine, de sels de fer, de carbonate de calcium et de topiques gastro-intestinaux. Leur prise devra donc être espacée de la prise de ces thérapeutiques.

Les hormones thyroïdiennes subissent un métabolisme hépatique et leurs concentrations peuvent être influencées par des médicaments inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, la rifampicine, la phénytoïne. Les posologies de lévothyroxine doivent en conséquence être majorées. La lévothyroxine majore l'effet des anticoagulants oraux, mais diminue l'efficacité des hypoglycémiants. Il y a une potentialisation mutuelle des antidépresseurs tricycliques et de la lévothyroxine en cas d'association.

Prévention des effets indésirables

Aucun effet indésirable ne sera observé si l'on s'en tient à la restauration de l'euthyroïdie, c'est-à-dire une TSH normale pour une hypothyroïdie périphérique.

► Lévothyroxine

Les effets indésirables de la lévothyroxine correspondent à des manifestations d'hyperthyroïdisme à type de perte de poids, tremblements, irritabilité.   doses élevées, on peut observer une tachycardie et des douleurs thoraciques qui nécessiteront une suspension de l'administration de lévothyroxine pendant quelques jours puis une reprise à doses inférieures.

Les hormones thyroïdiennes peuvent révéler voire aggraver une cardiopathie. Il est recommandé là encore d'interrompre le traitement, de surveiller de près la fonction cardiaque puis de reprendre le traitement à doses inférieures. L'hypothyroïdie constitue un facteur de risque du développement de l'ostéoporose mais le surdosage en lévothyroxine peut également diminuer la densité osseuse.

Dans tous les cas, le dosage régulier de la TSH et l'ajustement précis de la posologie permet de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables.

CONSEILS AU PATIENT

Les patients doivent être sensibilisés au fait que le traitement d'une hypothyroïdie non iatrogène est un traitement à vie le plus souvent. La contrainte imposée par ce fait doit cependant faire prendre conscience au patient que le traitement est simple et lui permet un retour à une vie normale. La surveillance biologique, fréquente lors de l'instauration du traitement, va s'espacer après équilibrage et n'interf rera que de manière très mineure sur le patient. La prise de lévothyroxine est préférentielle le matin à jeun car la biodisponibilité est supérieure. Les patients doivent pouvoir reconnaître les signes d'hypo- ou d'hyperthyroïdisme pour détecter un surdosage. Lors de l'oubli d'une prise de lévothyroxine, elle doit être prise dès que possible mais il ne faut pas doubler la posologie de la prise suivante. Certains médicaments peuvent induire une hypothyroïdie iatrogène et doivent être connus du patient. Il devra informer le médecin d'un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes.

Les parents d'enfants traités par hormones thyroïdiennes doivent être informés qu'il ne faut pas les administrer mélangés au lait. Les gouttes doivent par ailleurs être gardées au frais.

CE QU'IL FAUT RETENIR

La glande thyroïde est une glande endocrine réalisant la synthèse et le stockage des hormones thyroïdiennes, l'éuthyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) sous forme lévogyre. Leur synthèse est régulée par l'apport d'iode alimentaire capté sous forme d'iodures par la glande thyroïde, par la TSH au niveau hypophysaire, et par la TRH au niveau hypothalamique. L'iode, jusqu'à une concentration seuil, stimule la synthèse et l'inhibe en cas de surcharge iodée (effet Wolff-Chaikoff). La TSH stimule la synthèse et l'excrétion des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. La TRH hypothalamique stimule la sécrétion de TSH. T4 et T3 sont fortement liées aux protéines plasmatiques : thyroxine binding globulin (TBG), transthyréline et albumine (99,97 % pour la T4 et 99,5 % pour la T3) d'où une demi-vie plus prolongée (6-7 j) pour la T4 par rapport à la T3 (24 h environ). T4 et T3 sont métabolisées par le foie et excrétées dans la bile. La T3 libre se fixe sur des récepteurs nucléaires et induit la transcription des gènes situés en aval.

L'hypothyroïdie est un déficit en hormones thyroïdiennes qui est dit primaire en cas d'atteinte de la glande et secondaire en cas d'altération de la sécrétion de TSH ou TRH.

L'hypothyroïdie peut être d'origine auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto), ou iatrogène (amiodarone, surcharge et carence iodée, sels de lithium, cytokines).

L'hypothyroïdie se traduit cliniquement par une hypothermie surtout cutanée, un ralentissement du métabolisme de base, une bradycardie. Dans les cas typiques mais rares, apparaît une infiltration tissulaire de mucopolysaccharides, le myxoedème. L'évolution de l'hypothyroïdie, surtout chez le sujet âgé est le coma myxoedémateux qui peut être fatal s'il n'est pas pris en charge en urgence. Les hypothyroïdies congénitales peuvent survenir dans un contexte d'athyréose, de troubles de l'hormonothérapie et de carence en iode.

La majorité des hypothyroïdies sont de présentation fruste et la biologie, par le dosage de la TSH, permet d'affirmer le diagnostic : la TSH est élevée associée à une T4 libre basse en cas d'hypothyroïdie primaire ; la TSH est normale ou basse associée à une T4 libre basse en cas d'hypothyroïdie secondaire.

Le traitement des hypothyroïdies est substitutif. La l'éuthyroxine ou T4 reste le traitement de première intention chez l'adulte sain. Le risque coronarien et l'âge doivent faire entreprendre le traitement à doses réduites et progressives. Un traitement par β bloquants peut être associé. Le traitement du coma myxoedémateux est une urgence et nécessite l'utilisation de l'éuthyroxine intraveineuse. Chez la femme enceinte, l'administration de l'éuthyroxine doit être adaptée du fait d'une augmentation fréquente des besoins. Les doses doivent être adaptées aux changements physiologiques induits par la grossesse.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Une patiente de 35 ans, sans antécédents particuliers consulte pour une asthénie, une frilosité et une constipation.

La palpation du cou est normale. On note une hypercholestérolémie au bilan biologique.

QUESTIONS

1. Quel examen hormonal proposez-vous pour affirmer une hypothyroïdie ?

- a) Dosage de la thyroxine libre.
- b) Dosage de la tri-iodothyronine.
- c) Dosage de TSH.
- d) Dosage des anticorps antithyroïdiens.
- e) Dosage de la TRH.

2. Quel traitement proposez-vous ?

- a) Iode minéral (solution de Lugol).

- b) Tri-iodothyronine (*Cynomel*) 3 comprimés/jour.

- c) L-thyroxine 12,5 $\mu\text{g/j}$.

- d) L-thyroxine 25 $\mu\text{g/j}$ incrémenté par paliers de 12,5 à 25 μg tous les 15 jours pour atteindre 1,5-2 $\mu\text{g/kg/j}$ après 2 mois.

3. Quelle surveillance immédiate du traitement ?

- a) Examen clinique.
- b) Dosage de la TSH 6 semaines après l'initiation du traitement.
- c) Dosage de la T4 libre.
- d) Dosage de la T3.

4. Quels critères cliniques et paracliniques utilisez-vous dans l'avenir pour cette patiente ?

- a) Dosage de la TSH tous les 6 mois.
- b) Examen clinique.
- c) Échographie thyroïdienne.
- d) Dosage de la T4 libre.
- e) Dosage de la T3.

RÉPONSES

1. a), c)

L'examen hormonal à réaliser est le dosage du couple TSH et T4 libre dans le cas d'une hypothyroïdie périphérique non sévère. Le dosage de la T4 libre permet d'évaluer l'importance du dysfonctionnement thyroïdien. Lorsque le taux de TSH est normal, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé. En cas de TSH dans les valeurs inférieures de l'intervalle de référence, une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire peut être suspectée et un test à la TRH pourra être entrepris si la T4I est abaissée.

2. d)

Le traitement qui va être instauré est un traitement substitutif par la L-thyroxine (*Lévothyrox*). Il a pour

but le retour à l'euthyroïdie. Compte tenu de l'âge de la patiente et du caractère non sévère de la pathologie, on peut envisager une initiation du traitement à la posologie de 25 µg puis faire des paliers tous les 15 jours jusqu'à la dose de 1,5-2 µg/kg/j.

3. a), b)

Au bout de 1 mois on vérifie si les signes cliniques ont disparu. On dose la TSH 6 semaines après l'initiation du traitement pour évaluer la correction apportée par le traitement. La TSH doit être comprise entre 0,5 et 5 mU/L.

4. a), b)

On fait une surveillance clinique de la patiente. Une surveillance biologique est réalisée tous les 6 mois puis tous les ans en dosant la TSH.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANAE — *Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte*, 1999.

CHANSON P., YOUNG J. — *Endocrinologie*. Intermed, Doin, Paris, 2000.

FARWELL A.P., BRAVERMAN L.E. — Thyroïde et antithyroïdiens de synthèse. In : HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E. *Les bases*

pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, Mac Graw-Hill Ed., 1998, 1369-1394.

PERLEMUTER L., LEDOYEN S. — *Hypothyroïdie de l'adulte*. *Endocrinologie Nutrition en 20 questions*. Impact Internat, 1999.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	472
Physiopathologie	472
Définition	473
Étiologie	473
Clinique	473
Diagnostic	474
Médicaments utilisés	474
Classification des médicaments	474
Mécanisme d'action	474
Relation structure activité	475
Pharmacocinétique	475
Critères de choix thérapeutique	475
Hyperthyroïdie de l'adulte	476
Maladie de Basedow	476
Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique	477
Hyperthyroïdies iatrogènes par surcharge iodée	477
Crise aiguë thyrotoxique	477
Hyperthyroïdie de la femme enceinte	477
Hyperthyroïdie de l'enfant	478
Optimisation thérapeutique	478
Optimisation posologique	478
Posologies et plan de prises	478
Adaptation posologique	478
Optimisation de l'administration	479
Modes d'administration	479
Adaptation de l'administration	479
Prévention de l'iatropathologie	479
Prévention des risques majeurs	479
Prévention des effets indésirables	480
Surveillance	480
Surveillance clinique	480
Surveillance biologique	481
Conseils	481
CE QU'IL FAUT RETENIR	482
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	483
Références bibliographiques	484

24

Traitement des hyperthyroïdies

Valérie Sautou-Miranda

*Pharmacien, praticien hospitalier,
maître de conférences en pharmacie clinique,
Clermont-Ferrand*

Anne Boyer-Grand

Pharmacien praticien attaché, CHU Clermont-Ferrand

Jean Chopineau

*Pharmacien, praticien hospitalier, chef de service,
professeur de pharmacie clinique,
Clermont-Ferrand*

Françoise Desbiez

*Médecin praticien hospitalier,
service d'endocrinologie, diabète
et maladies métaboliques, CHU Clermont-Ferrand*

Igor Tauveron

*Médecin praticien hospitalier,
professeur d'endocrinologie diabète
et maladies métaboliques,
CHU Clermont-Ferrand*

Nous remercions

Sophie Perrin

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon,
pour la relecture de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La glande thyroïde, située dans la partie antérieure du cou, juste au-dessous du larynx comporte deux globes latéraux reliés par une masse de tissu étroit appelé isthme. Elle appartient aux glandes endocrines, seules glandes capables de stocker et de sécréter leurs hormones. Elle est constituée de structures sphériques creuses dénommées follicules. Ce sont les cellules épithéliales folliculaires qui produisent la thyroglobuline. La cavité centrale des follicules renferme une colloïde ambrée composé de molécules de thyroglobuline auxquelles s'attachent des atomes d'iode. Deux hormones thyroïdiennes sont ainsi sécrétées : la thyroxine ou tétraiodothyronine (T4) et la triiodothyronine (T3) contenant respectivement 4 et 3 atomes d'iode. La thyroxine est sécrétée par les follicules thyroïdiens alors que la majeure partie de la triiodothyronine provient de la monodéiodation périphérique de la thyroxine. La plus grande partie de ces hormones est inactivée car liée à des protéines de transport (T4 à 99,97 % et T3 à 99,5 %). Seules les fractions libres sont biologiquement actives. La sécrétion hormonale est contrôlée par la thyroïdostimuline TSH d'origine hypophysaire (figure 24.1). Sa sécrétion est pulsatile et varie dans le nyctémère. La thyroïdolibérine (TRH) hypothalamique stimule la production hypophysaire de TSH. La T3 et la T4 libres exercent un rétrocontrôle négatif étroit sur la sécrétion de TSH.

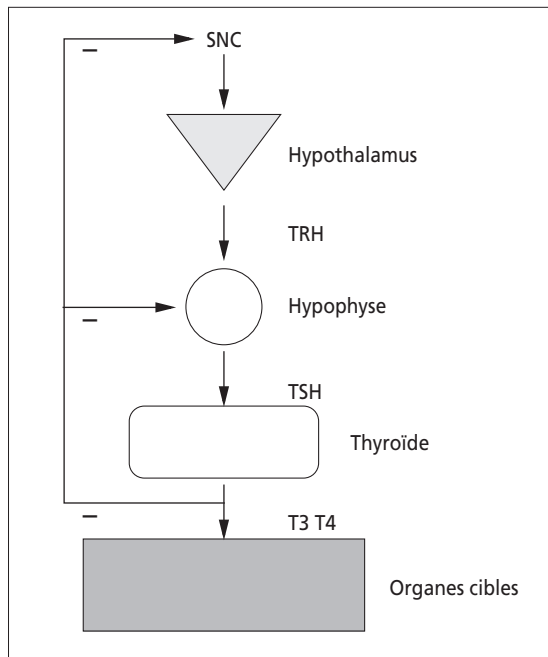


Figure 24.1. Régulation de la sécrétion de T3 et T4 (Allain, 1999).

La synthèse des hormones thyroïdiennes nécessite un apport d'iode d'origine alimentaire et se déroule en plusieurs étapes (captation, fixation, couplage, stockage et libération des hormones thyroïdiennes).

En premier lieu, les cellules folliculaires captent les iodures sanguins qui sont convertis à l'intérieur de la cellule en iode. Lors de la fixation, l'iode pénètre dans la colloïde et se lie aux groupements tyrosyl de la thyroglobuline pour former la mono-iodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT).

La troisième étape est représentée par le couplage. L'association d'une molécule de MIT et d'une molécule de DIT donne naissance à la triiodothyronine (T3), tandis que la combinaison de 2 molécules de DIT aboutit à la thyroxine (T4).

Le stockage des thyroglobulines, T3, T4, MIT et DIT s'effectue dans la colloïde. Quant à la libération des hormones thyroïdiennes, il faut que les cellules folliculaires absorbent la thyroglobuline iodée par endo ou micropinocytose et que les vésicules résultantes s'associent à des lysosomes. Les enzymes protéolytiques lysosomiales hydrolysent alors la thyroglobuline, libérant ainsi les hormones thyroïdiennes qui sont ensuite sécrétées dans le plasma. Notons qu'une grande partie de la thyroxine est convertie en triiodothyronine par déiodation. Avant sa sécrétion, la MIT et la DIT également libérées par l'hydrolyse de la thyroglobuline sont majoritairement déiodées dans la cellule épithéliale et l'iode récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale.

Les hormones thyroïdiennes, T3 et T4, se fixent ensuite sur des protéines plasmatiques dont la plus importante est la *Thyroxine Binding Globuline* (TBG). La T3 et la T4, sous forme libre, sont captées par les tissus dont la plupart possèdent les enzymes nécessaires à la conversion de la T4 en T3 selon un processus de déiodation. Les hormones thyroïdiennes pénètrent dans les cellules cibles et se fixent à des récepteurs situés au niveau des mitochondries (stimulent le captage de l'oxygène) et du noyau (déclenchent la transcription de l'ADN). Ces différentes étapes sont schématisées au sein de la figure 24.2.

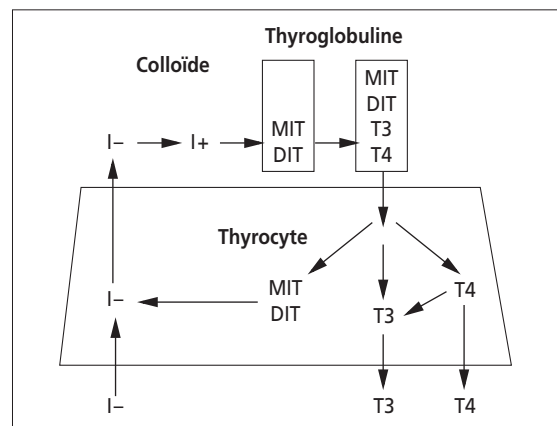


Figure 24.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Allain, 1999).

Définition

(Anaes, 2000)

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes. Cette pathologie affecte 1 à 2 % de la population avec une large prédominance dans le sexe féminin (sex ratio 1/8).

Étiologie

(Anaes, 2000 ; Bernier, 2001)

Les causes de l'hyperthyroïdie sont nombreuses. Les plus fréquentes sont la maladie de Basedow (d'origine auto-immune touchant surtout la femme entre 20 et 40 ans), l'adénome toxique (tumeur bénigne thyroïdienne hyper-sécrétante non freinable entraînant un blocage par rétro-contrôle de la TSH et une extinction du reste du parenchyme thyroïdien), le goitre multinodulaire toxique (autonomisation de certaines zones du goitre) et les hyperthyroïdies iatrogènes par surcharge iodée (origine médicamenteuse : amiodarone, produits de contraste, etc.). Les hyperthyroïdies associées à une thyroïdite (thyroïdite de DeQuervain, du *post-partum*) sont modérées et transitoires. Les thyrotoxicoses factices par prise d'hormones thyroïdiennes, les hyperthyroïdies d'origine néoplasique ou celles liées à une hypersécrétion de TSH d'origine hypophysaire sont exceptionnelles.

Clinique

(Perlemuter, 2003 ; Cooper, 2003 ; Clerc, 2005)

L'hyperthyroïdie est responsable de manifestations cliniques multiples regroupées sous le terme de thyrotoxicose : ces signes cliniques impliquant différents organes et fonctions métaboliques sont communs à toutes les hyperthyroïdies. On distingue ensuite les symptômes spécifiques aux diverses causes.

► Forme typique de la thyrotoxicose

La sémiologie clinique de la thyrotoxicose peut être complète, sévère ou à l'opposé paucisymptomatique et trompeuse. Quoi qu'il en soit, elle constitue le tronc commun

de toutes les hyperthyroïdies, les différentes causes en modulant le tableau clinique et paraclinique.

Signes généraux. — L'amaigrissement est un signe manifeste fréquent et souvent précoce. Il contraste avec un appétit normal ou majoré. Conséquence d'une augmentation du métabolisme oxydatif, la perte de poids s'accompagne d'une production accrue de chaleur : la température cutanée est élevée avec une hypersudation (entraînant une polydypsie). La thermophobie est présente dans 40 à 88 % des cas.

Signes cardiovasculaires. — L'hyperthyroïdie a un effet chronotrope et inotrope positif sur le myocarde se manifestant par une tachycardie sinusale et des palpitations de repos gênant considérablement le malade. Dans les formes graves, l'hyperthyroïdie peut engendrer des complications cardiaques appelées cardiomyoses (insuffisance cardiaque, troubles du rythme, etc.).

Signes neuromusculaires. — Le tableau classique associe une fatigue intense essentiellement musculaire, conséquence d'une amyotrophie, des troubles du comportement à type d'instabilité, d'agitation, de troubles du sommeil, de tremblement des extrémités.

Il existe d'autres manifestations cliniques (digestives, hépatiques, endocriniennes, hématologiques, etc.) mais elles sont beaucoup moins révélatrices de la pathologie.

► Signes spécifiques

Ces signes particuliers aux diverses causes de l'hyperthyroïdie sont présentés dans le tableau 24.1.

Nous insisterons particulièrement sur les signes spécifiques à la maladie de Basedow, hyperthyroïdie la plus fréquente. À la thyrotoxicose s'associent des éléments caractéristiques, reflets du désordre immunitaire : le goitre diffus, indolore, élastique, homogène et l'ophtalmopathie infiltrative avec plus rarement dermopathie et acropathie.

► Formes cliniques liées au terrain

Femme enceinte (Rodien, 2005). — La cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie vraie pendant la grossesse est une maladie de Basedow. Quelle que soit la cause de cette situation, elle peut s'accompagner de complications pour

Tableau 24.1. Critères de diagnostic clinique des principales hyperthyroïdies.

Pathologie	Physiopathologie	Critères cliniques
Maladie de Basedow	Auto-immune	Thyrotoxicose Ophtalmopathie Goitre diffus homogène
Adénome toxique	Tumeur bénigne sécrétante	Thyrotoxicose Nodule isolé
Goitre multinodulaire toxique	Tumeurs bénignes sécrétantes	Thyrotoxicose Gros goitre hétérogène Nodules multiples
Surcharge iodée	Iatrogène	Thyrotoxicose Goitre variable

la mère et le fœtus. Ainsi on note une plus grande fréquence d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie. Chez le fœtus, les risques sont le retard de croissance intra-utérin, la prématurité et ses conséquences. Les signes cliniques peuvent passer inaperçus, surtout en début de grossesse. En effet, la nervosité, un malaise général, des palpitations sont fréquents. Doivent attirer l'attention la moiteur de la peau, la tachycardie et la dyspnée de moindre effort, l'absence de prise de poids voire la perte de poids.

Sujet âgé. — La symptomatologie est réduite chez le sujet âgé et souvent limitée à un amaigrissement, une altération inexpliquée de l'état général et enfin une tachycardie ou des signes cardiovasculaires (apparition d'un trouble du rythme, signes d'insuffisance cardiaque). Ces formes paucisymptomatiques rendent souvent difficile le diagnostic d'hyperthyroïdie chez le sujet âgé.

Enfant. — L'hyperthyroïdie survient généralement après l'âge de 10 ans (mis à part les hyperthyroïdies néonatales). Les signes cliniques sont souvent trompeurs chez l'enfant avec fléchissement brutal et inexpliqué des performances scolaires, agitation, difficultés à maintenir son attention.

► La crise thyrotoxique aiguë

(Léger, 1998)

Elle associe une hyperthyroïdie majeure, une fièvre élevée avec détresse cardiaque et respiratoire, convulsions, troubles de la conscience voire coma. Elle est aujourd'hui exceptionnelle.

Diagnostic

(Anaes 1997 ; 2000 ; Clerc, 2005)

► Diagnostic biologique

Le diagnostic d'hyperthyroïdie, une fois suspecté par la symptomatologie clinique, doit être confirmé en première intention par le dosage biologique de la TSH. En pratique clinique, la constatation d'une TSH basse ($< 0,1$ mU/L) mesurée avec une méthode de 2^e ou 3^e génération suffit à affirmer le diagnostic. Le dosage de la T4 libre est réalisé en deuxième intention (en cas de TSH basse) pour confirmer le diagnostic et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant instauration d'une thérapeutique. La T4 libre est généralement élevée. Si elle est normale, un dosage de T3 libre sera réalisé et pourra mettre en évidence une éventuelle hyperthyroïdie avec sécrétion préférentielle de T3 correspondant à certaines hyperthyroïdies autonomes, aux carences iodées ou à l'apport excessif de T3.

► Diagnostic étiologique

Les explorations thyroïdiennes autres que biologiques (scintigraphie, échographie) n'ont pas de place dans le diagnostic positif de l'hyperthyroïdie. Elles sont pratiquées afin d'orienter le diagnostic étiologique et permettre ainsi de guider le choix thérapeutique. La scintigraphie est l'examen de référence pour distinguer les grandes variétés

cliniques d'hyperthyroïdies : maladie de Basedow (thyroïde homogène avec fixation élevée), adénome toxique (nodule hyperfixant avec extinction du reste du parenchyme), goitre multinodulaire toxique (coexistence de zones froides et de zones hyperfixantes). L'échographie peut avoir une certaine utilité pour confirmer la présence d'un nodule ou le caractère multinodulaire d'un goitre.

Le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH, spécifiques de la maladie de Basedow, peut remplacer les explorations morphologiques.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Les traitements ont pour but de limiter la quantité d'hormones thyroïdiennes que la glande peut produire. C'est le cas des antithyroïdiens de synthèse (et secondairement de l'iode minéral ou iode stable dont les indications sont très ciblées en raison de son efficacité limitée). Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) contrôlent la phase active de la thyrotoxicose mais sont parfois insuffisants pour prévenir les périodes d'aggravation. La deuxième approche est l'exérèse du tissu thyroïdien pour limiter la production hormonale : celle-ci peut être obtenue par la chirurgie ou par administration d'iode radioactif.

Des médicaments à visée symptomatique sont également utilisés dans le traitement des hyperthyroïdies : c'est le cas des benzodiazépines (permettant de lutter contre l'anxiété due à la maladie) et des β -bloquants non cardio-sélectifs comme le propranolol qui bloquent l'activité adrénergique excessive existant lors des hyperthyroïdies. Nous ne développerons pas ces médicaments dans le cadre de ce chapitre.

Classification des médicaments

(Doros, 2006 ; CIS bio international, 1999)

Les différents antithyroïdiens de synthèse disponibles en France sont présentés dans le tableau 24.2.

L'iode minéral stable se présente sous forme de solution saturée d'iodure de potassium et de solution orale de *Lugol Fort* dont la composition est la suivante : iode métalloïde 5 g, iodure de potassium 10 g, eau distillée QSP 10 mL.

L'iode radioactif ^{131}I se présente sous forme de gélules (*Cap-sion*), de solution buvable ou de solution injectable. Ces formes pharmaceutiques sont conditionnées dans un emballage en plomb permettant d'assurer la radioprotection.

Mécanisme d'action

(Allain, 1999 ; Hardmann, 1998)

► Antithyroïdiens de synthèse

Ils inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes en interférant avec l'incorporation de l'iode dans les résidus tyrosyl de la thyroglobuline. Ils inhibent aussi la réaction de couplage de ces résidus iodotyrosyl qui aboutit à la formation des hormones thyroïdiennes. Les effets cliniques

Tableau 24.2. Antithyroïdiens de synthèse.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
carbimazole	<i>Néo-mercazole</i>	Comprimés sécables	5 mg 20 mg
benzylthiouracile	<i>Basdène</i>	Comprimés	25 mg
propylthiouracile	<i>Propylthiouracile</i> (AP-HP)	Comprimés	50 mg

n'apparaissent que lorsque l'hormone préformée est déplétée et que la concentration en hormones thyroïdiennes circulantes diminue soit 8 à 15 jours après instauration du traitement.

De plus le propylthiouracile inhibe la transformation de T4 en T3 par les tissus périphériques.

► Iode stable

Le mécanisme de l'iode à dose extraphysiologique est complexe. Son principal effet est d'inhiber les enzymes protéolytiques qui libèrent les hormones thyroïdiennes de la thyroglobuline. Cette action est rapide mais transitoire d'où une amélioration nette des symptômes de l'hyperthyroïdie pendant environ 15 jours puis l'effet diminue et la maladie reprend son cours parfois avec une intensité supérieure.

► Iode radioactif ¹³¹I

L'iode radioactif, comme l'iode stable, a une très grande affinité pour la thyroïde. La radioactivité émise par l'¹³¹I à dose thérapeutique, détruit partiellement la glande en cas d'hyperthyroïdie. Cet effet n'apparaît cependant qu'avec un temps de latence et peut être suivi ultérieurement d'une hypothyroïdie d'apparition tardive, comme s'il existait un processus lent d'autodestruction de la glande.

• Chirurgie

Elle constitue un traitement radical de l'hyperthyroïdie en réduisant le volume du corps thyroïdien en hyperactivité.

Relation structure activité

Les antithyroïdiens de synthèse sont des thionamines qui portent une structure thiocarbamide dotée d'une activité antithyroïdienne. Il s'agit, soit de dérivés du thiouracile (benzylthiouracile, propylthiouracile), soit de dérivés du thio-imidazole (carbimazole) (Allannic, 1995).

Pharmacocinétique

► Antithyroïdiens de synthèse

(Vidal, 2006 ; Hardman, 1998)

La résorption des ATS par voie digestive est rapide en 15 à 30 min. Le carbimazole est rapidement transformé en méthimazole, son métabolite actif dont la demi-vie plasmatique est d'environ 4 à 6 heures. Les demi-vies du ben-

zylthiouracile et du propylthiouracile sont plus courtes (environ 2 heures pour le benzylthiouracile et 75 min pour le propylthiouracile). Cependant les ATS sont efficaces plus longtemps car ils s'accumulent au niveau de la thyroïde : ainsi une seule prise quotidienne est généralement possible. Les ATS traversent le placenta et sont excrétés dans le lait maternel. Cette diffusion est cependant moindre avec le propylthiouracile qu'avec les autres ATS car celui-ci est plus fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 75 %). Le catabolisme des ATS est hépatique et leur élimination est essentiellement urinaire.

► Iode stable

(Perlemuter, 2003 ; Léger 1998)

L'absorption intestinale de l'iode est quasi complète. L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodures. La majorité de l'iode plasmatique est éliminée par voie urinaire (environ 60 %), le reste est capté par la thyroïde via un mécanisme actif. L'iode traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

► Iode radioactif ¹³¹I

(Léger, 1998 ; Hardman, 1998 ; CIS Bio international, 1999)
L'¹³¹I a deux émissions radioactives principales : une émission électromagnétique gamma utilisée en diagnostic et une émission particulaire bêta, plus irradiante permettant d'avoir une action thérapeutique.

Après administration orale, l'¹³¹I est rapidement absorbée (90 % en 60 min). Ses propriétés pharmacocinétiques sont identiques à celles de l'iodure non radioactif.

La période physique de ¹³¹I, c'est-à-dire le temps au bout duquel la radioactivité a décru de moitié est de 8 jours. Plus de 99 % des radiations sont épuisées au bout de 56 jours.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Le diagnostic étiologique, la tolérance clinique ou le degré de l'hypersécrétion, le caractère transitoire ou permanent de l'hyperthyroïdie déterminent le choix thérapeutique. Cependant un repos physique et psychique est indispensable à l'instauration de tout traitement. Il peut aller de l'arrêt de travail (15 jours à 3 semaines en moyenne) à l'hospitalisation en cas d'atteinte sévère ou de terrain fragile. Cette mise au repos s'accompagne très souvent d'un traitement symptomatique transitoire comprenant un anxiolytique et un β-bloquant non cardiosélectif.

HYPERTHYROIDIE DE L'ADULTE

Nous traiterons la stratégie thérapeutique des hyperthyroïdies les plus communes de l'adulte à savoir la maladie de Basedow, l'adénome toxique et le goitre multinodulaire toxique. Nous évoquerons également la prise en charge thérapeutique des hyperthyroïdies par surcharge iodée et de la crise aiguë thyrotoxique.

Maladie de Basedow

Le traitement de première intention est généralement d'ordre médical. Un traitement radical (par iode radioactif ou chirurgie) est instauré en cas de rechute, d'intolérance aux ATS ou dans des cas particuliers (sujets âgés, sujets peu coopérants, goitre très important, leucopénie importante).

► Traitement médical

► (Bernier, 2001 ; Wemeau, 2005)

Le traitement médical est proposé aux sujets jeunes lors d'un premier épisode de la maladie qu'il y ait ou non des signes oculaires. Le traitement habituel consiste à prescrire un ATS à une dose d'attaque qui permet en 3 à 6 semaines d'obtenir, en règle générale, une réduction de l'hyperfonctionnement thyroïdien. À partir de là, deux solutions sont possibles :

- soit diminuer progressivement la posologie de l'ATS jusqu'à obtention de la dose minimale assurant la normalisation de T4 et TSH. Dans ce cas, aucune substitution hormonale n'est nécessaire ;
- soit maintenir le traitement d'attaque aux doses initiales et supplémenter le patient par hormone thyroïdienne (lévothyroxine) d'emblée à doses substitutives.

Certaines études prospectives avaient mis en évidence que le taux de rémission était plus élevé avec le schéma « fortes doses d'ATS associées à l'hormone thyroïdienne » (Romaldini, 1983) mais cela n'a pas été confirmé dans des publications plus récentes (Benker, 1998).

La durée totale du traitement est également discutée. Il semble que la durée recommandée soit de 12 à 18 mois et que des traitements plus longs n'améliorent pas le pronostic de façon significative (Abraham, 2005).

À l'arrêt du traitement on observe, soit une guérison apparente, soit une rémission transitoire suivie d'une rechute : celle-ci survient souvent dans la première année. Le taux de rechutes serait actuellement en France d'environ 50 %. En dehors de la grossesse, le carbimazole est généralement l'antithyroïdien de choix. Sa demi-vie longue a l'avantage de permettre une seule prise quotidienne (par rapport au benzylothiouracile), ses effets secondaires sont limités et ses modalités de dispensation sont plus simples que celle du propylthiouracile.

Le traitement médical par l'iode stable est abandonné en tant que traitement isolé car il peut être responsable de l'aggravation de l'hyperthyroïdie. Il est éventuellement utilisé en association aux ATS (en début de traitement) dans le cas d'hyperthyroïdies sévères.

► Traitement radical :

chirurgie ou iode radioactif ¹³¹I

(Léger, 1998a ; 1998b ; Bernier, 2001 ; Portmann, 2001 ; Clerc, 2005 ; Wemeau, 2005)

En cas de récurrence de l'hyperthyroïdie à l'arrêt des ATS, d'intolérance aux ATS, de goitre de gros volume, de nodule suspect de malignité, de leucopénie importante ou chez des sujets particuliers (peu coopérants, personne âgée), un traitement radical peut être proposé. Le choix entre la chirurgie et l'iode radioactif dépend essentiellement de l'expérience des équipes médicales et du terrain : généralement chez la femme jeune ou en cas de goitre important, on préférera la chirurgie ; l'¹³¹I sera souvent adoptée chez la personne plus âgée ou en cas de contre-indication à la chirurgie.

• Chirurgie

Le geste chirurgical consiste en règle générale en une thyroïdectomie (maladie de Basedow et goitre multinodulaire) ou une lobectomie (nodule toxique). Le patient est opéré alors qu'il est en euthyroïdie d'où l'importance d'un traitement préalable par ATS (pendant environ 1 à 2 mois avant l'intervention). Lorsqu'il existe une contre-indication à l'utilisation des ATS, il est possible d'utiliser l'iode stable ou la corticothérapie.

La thyroïdectomie est habituellement suivie d'une hypothyroïdie précoce et définitive indiquant une hormonothérapie substitutive instaurée dès le lendemain de l'opération. Cette intervention présente également des risques d'hypoparathyroïdie, de lésion de nerf récurrent et de récurrence à distance sur moignon. Cependant ceux-ci restent très faibles (< 1 % lorsque l'intervention est confiée à un chirurgien spécialisé).

• Iode radioactif ¹³¹I

L'iode 131 est très largement utilisé aux États-Unis puisqu'il s'agit du traitement de première intention de la maladie de Basedow. En Europe ce traitement est diversement apprécié selon les équipes médicales. Il nécessite également une préparation par ATS (ou éventuellement par iode stable) afin d'obtenir un état d'euthyroïdie. Si l'indication d'un traitement par iode radioactif est posée au début d'une rechute et que celle-ci est modérée, il est cependant possible d'administrer d'emblée l'¹³¹I sans phase préparatoire. C'est un traitement radical.

Son inconvénient majeur est la survenue à plus ou moins long terme, d'une hypothyroïdie nécessitant l'instauration d'une hormonothérapie substitutive. Le traitement par l'¹³¹I est habituellement proposé en France aux patients de plus de 35-40 ans et pour les femmes qui ne désirent plus de grossesse. Si l'¹³¹I est le seul traitement envisageable chez une femme en âge de procréer, celle-ci devra être sous contraception orale lors du traitement.

Lorsque la maladie de Basedow s'accompagne d'une ophtalmopathie, on a tendance à éviter l'utilisation de l'¹³¹I. En effet, il a été rapporté une fréquence de l'aggravation de l'ophtalmopathie après l'¹³¹I plus importante que sous traitement médical ou chirurgical.

► Traitement des formes compliquées de la maladie de Basedow

• **Traitement de l'ophtalmopathie**

(Perlemuter, 2006 ; Badelon, 2004)

Plus de 90 % des orbitopathies dysthyroïdiennes sont des formes modérées peu inflammatoires évoluant spontanément vers la guérison en plusieurs mois d'autant que l'euthyroïdie est obtenue rapidement et maintenue. Chez ces patients, des mesures simples sont suffisantes pour pallier l'inconfort visuel : le port de lunettes sombres et enveloppantes (afin de diminuer la photophobie), l'utilisation de larmes artificielles (pour lubrifier et ainsi protéger contre la sécheresse cornéenne), l'occlusion des yeux la nuit par adhésif sur les paupières et la position surélevée de la tête (pour diminuer l'œdème périorbital).

Les formes sévères touchent 10 % des patients et la prise en charge ophtalmologique de cette maladie chronique et invalidante est difficile. La corticothérapie est le traitement de référence (le plus souvent par prednisone) mais il n'existe pas de consensus concernant les modalités thérapeutiques. La voie intraveineuse semble cependant plus efficace que la voie orale. Dans les formes très sévères il est possible d'associer une corticothérapie à une radiothérapie concomitante ou de pratiquer une chirurgie de décompression.

• **Traitement des cardiomyopathies**

(Léger, 1998a)

Les β -bloquants sont très efficaces : ils permettent de diminuer la tachycardie sinusale et, en cas d'arythmie complète, d'obtenir le retour au rythme sinusal. Le ralentissement du rythme cardiaque diminue le risque d'insuffisance cardiaque.

• **Traitement du myxœdème tibial**

(Léger, 1998a)

Dans les formes gênantes, on peut appliquer un corticoïde local.

Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique

(Clerc, 2005)

L'iode 131, par sa spécificité et son efficacité, constitue un des traitements de choix de l'adénome toxique. La chirurgie reste souhaitable pour les nodules volumineux et hétérogènes.

Pour les goitres multinodulaires toxiques, la réduction médicamenteuse au long cours par les ATS est inadaptée car le défreinage de la TSH majore le volume du goitre et le risque compressif. Le traitement de choix est le plus souvent une chirurgie bilatérale qui règle d'emblée tous les problèmes au prix d'une substitution à vie par la lévothyroxine. L'iode 131 sera éventuellement utilisé en cas de contre-indication relative à la chirurgie notamment chez les patients âgés chez lesquels le risque opératoire est non négligeable.

Hyperthyroïdies iatrogènes par surcharge iodée

(Thomopoulos, 2005)

Lorsque l'hyperthyroïdie est révélée ou aggravée par la surcharge iodée, la première mesure consiste en l'arrêt de la source de la surcharge iodée (arrêt du médicament responsable le plus souvent). On observe ensuite l'évolution spontanée de la maladie pendant quelques jours. Si l'hyperthyroïdie ne guérit pas spontanément au fur et à mesure de l'élimination spontanée du produit iodé (ce qui nécessite parfois plusieurs mois : cas de l'amiodarone), un traitement médicamenteux peut être instauré. Il consiste à associer des ATS à forte dose au perchlorate de potassium pendant 30 à 40 jours.

Lorsque l'hyperthyroïdie est déclenchée par la surcharge iodée (c'est-à-dire qu'elle survient chez des patients ayant une thyroïde normale avant la surcharge iodée), le traitement repose sur la corticothérapie. On utilise une dose d'attaque de prednisone (0,5 à 1 mg/kg/j) ou équivalent pendant 4 semaines puis on diminue progressivement les doses pendant 3 à 4 mois. Le traitement médicamenteux ayant provoqué la surcharge iodée peut dans ce cas être maintenu.

Crise aiguë thyrotoxique

(Léger 1998a ; Chauvelot, 2000)

Elle nécessite une hospitalisation d'urgence en réanimation. Le traitement est entrepris sans attendre la confirmation diagnostique par le bilan. Il repose sur, l'administration de fortes doses d'ATS par sonde gastrique (le propylthiouracile est préféré) associée à une surcharge iodée massive par de l'iode de sodium en intraveineuse (pour inhiber la libération des hormones thyroïdiennes préformées). La fièvre est traitée par réfrigération externe ; la sédation fait appel au phénobarbital et aux benzodiazépines. Le traitement des troubles cardiovasculaires est obtenu par les β -bloquants (propranolol en IV). Pour lutter contre le collapsus, des amines vasopressives pourront être administrées. Les anticoagulants sont donnés systématiquement. Une amélioration est généralement constatée en 48 heures.

HYPERTHYROÏDIE DE LA FEMME ENCEINTE

(Mandel, 2001 ; Rodien, 2005)

Quand une hyperthyroïdie apparaît ou réapparaît pendant la grossesse, les ATS constituent le traitement de choix. L'objectif est d'obtenir rapidement l'euthyroïdie pour diminuer la dose d'ATS. Les β -bloquants peuvent être utilisés dans l'attente de l'efficacité des ATS. Le propylthiouracile est à préférer car il passe moins à travers le placenta que le carbimazole et, de plus, on ne lui connaît pas d'effet tératogène à ce jour.

L'hyperthyroïdie s'améliore généralement rapidement avec une rémission au dernier trimestre. Par contre la rechute ou l'aggravation de l'hyperthyroïdie sont fréquentes après l'accouchement et les ATS sont alors pris à fortes doses.

L'allaitement maternel n'est pas conseillé sous ATS bien que les doses mineures de propylthiouracile diffusant dans le lait maternel ne semblent pas susceptibles d'affecter la fonction thyroïdienne du nourrisson.

Un traitement par l'iode stable est déconseillé pendant la grossesse car il risque de provoquer une hypothyroïdie chez le fœtus. Quant à l'iode radioactif, il est strictement contre-indiqué du fait de l'irradiation fœtale.

Le traitement chirurgical est éventuellement possible. L'intervention a généralement lieu au cours du deuxième trimestre de grossesse, le premier trimestre étant consacré, si possible, à un traitement par ATS pour opérer en euthyroïdie.

HYPERTHYROÏDIE DE L'ENFANT

(Léger, 1998a)

Le traitement est basé sur l'utilisation des ATS. L'indication d'une intervention chirurgicale est généralement discutée en sachant que le risque d'hypothyroïdie postopératoire et donc de traitement substitutif à vie est important.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Antithyroïdiens de synthèse (Vidal, 2006). — Les posologies utilisées lors des traitements d'attaque et d'entretien sont présentes dans le tableau 24.3. Le carbimazole présente l'avantage de pouvoir être administré en une seule prise quotidienne, ce qui favorise l'observance au traitement. Les prises médicamenteuses se font de préférence au moment des repas.

Iode stable (Hardman, 1998 ; Chauvelot, 2000). — En préopératoire, il est administré pendant les 7 à 10 jours précédant la chirurgie à des doses de V à X gouttes de solution de *Lugol Fort* ou de I à III gouttes de solution saturée d'iodure de potassium, 3 fois par jour.

Dans le traitement de la crise thyrotoxique aiguë, l'iodure de sodium est administré en IV lente à raison de 250 mg toutes les 6 heures.

Iode radioactif ^{131}I (Hardman, 1998 ; Clerc, 2005). — La dose effective diffère d'un patient à l'autre. Elle dépend de la taille de la thyroïde, de la captation thyroïdienne de l'iode et du taux de libération de l'iode radioactif à partir de la colloïde. Le traitement consiste en une prise *per os* ou IV d'une activité calibrée de 80 à 600 MBq d'iode 131 pour délivrer une dose absorbée de 60 à 100 Gy à la thyroïde. Une dose supérieure à 90 Gy va être « ablative » alors qu'une dose de 60 à 80 Gy va avoir pour but de maintenir une fonction résiduelle stable.

Adaptation posologique

► Antithyroïdiens de synthèse

• Mise en route du traitement et adaptation posologique

(Vidal, 2006 ; Wemeau, 2005)

Les ATS sont administrés dans un premier temps à fortes doses, traitement d'attaque (voir posologies tableau 24.3) pendant 3 à 6 semaines. Puis, au décours de cette phase, le traitement d'entretien est instauré selon une des modalités suivantes :

- schéma 1 : la dose d'ATS est diminuée progressivement jusqu'à la plus petite dose susceptible de maintenir l'euthyroïdie ;
- schéma 2 : l'ATS prescrit est maintenu à la dose du traitement d'attaque ce qui va conduire à une hypothyroïdie que l'on évitera en associant à l'ATS la lévothyroxine à doses progressives jusqu'à 1,5 à 2 µg/kg/jour. Cette association est maintenue environ 12 mois puis la posologie de l'ATS est diminuée progressivement (tout en maintenant la posologie initiale de lévothyroxine) pendant 6 mois à 8 mois. Les deux médicaments sont ensuite arrêtés.

• Adaptation posologique chez la femme enceinte

(Weetman, 2000 ; Rodien, 2005)

Le propylthiouracile est donné à des doses plus faibles que nécessaire dans l'objectif de maintenir un taux plasmatique de T4 libre à la limite supérieure des taux normaux. En effet, un passage placentaire trop élevé du médicament peut entraîner un goitre et une hypothyroïdie fœtale. Le développement de la thyroïde fœtale s'effectuant au 2^e trimestre de la grossesse, il est cependant possible de débiter le traitement par ATS à la dose d'attaque habituelle (voir tableau 24.3) pour obtenir l'euthyroïdie

Tableau 24.3. Posologies et plans de prise des antithyroïdiens de synthèse.

Principe actif	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien	
		Schéma 1	Schéma 2
carbimazole	20 à 60 mg/j en 1 à 3 prises	5 à 20 mg/j en 1 prise	20 à 40 mg/j en 1 prise + lévothyroxine
benzylthiouracile	150 à 200 mg/j en 3 prises	100 mg/j en 3 prises	150 à 200 mg/j en 3 prises + lévothyroxine
propylthiouracile	300 à 450 mg/j en 3 prises	50 à 200 mg/j en 1, 2 ou 3 prises	300 à 450 mg/j en 1 à 3 prises + lévothyroxine

puis de diminuer la posologie dès que possible afin de maintenir des hormones thyroïdiennes maternelles à la limite supérieure de la normale.

• Adaptation posologique chez l'enfant

(Léger, 1998a; Vidal, 2006)

La posologie des ATS est adaptée à la surface corporelle de l'enfant. La posologie de propylthiouracile recommandée en traitement d'attaque chez l'enfant de plus de 10 ans est de 150 à 300 mg par jour.

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

(Chauvelot, 2000)

L'association aux sulfamides hypoglycémiants, hydantoïnes, iode et iodures potentialise l'action des ATS amenant à une éventuelle adaptation posologique en fonction des résultats du dosage des hormones thyroïdiennes.

► Iode radioactif ^{131}I

• Mise en route du traitement et adaptation posologique

L'administration de ^{131}I se fait selon deux modalités en fonction des équipes (Léger, 1998a; Hardman, 1998) :

- certains préconisent une dose fixe et adaptent la conduite en fonction de l'état thyroïdien du patient. Cette dose est souvent sous-évaluée par rapport à ce qui serait nécessaire pour amener le patient à l'euthyroïdie, par souci d'éviter l'hypothyroïdie précoce (corrélée à la dose administrée);
- d'autres réalisent une étude dosimétrique (évaluation de la fixation de l'iode en fonction de la masse thyroïdienne) préalablement à l'administration de ^{131}I dans le but de mieux ajuster la dose au patient et diminuer ainsi la fréquence de l'hypothyroïdie précoce, corrélée à la dose administrée.

Selon les modalités adoptées, la guérison est obtenue dans 50 à 75 % des cas après une dose unique. Une 2^e dose voire plus peut être nécessaire.

• Adaptation posologique chez l'enfant

L'activité administrée est une fraction de celle utilisée chez l'adulte : elle est calculée en fonction de la masse ou de la surface corporelle de l'enfant.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Modes d'administration

► Voie orale

Tous les médicaments de l'hyperthyroïdie sont administrés par voie orale. Les ATS se présentent sous forme de comprimés, l'iode stable est une solution (gouttes buvables). Quant à ^{131}I , il s'agit soit de gélules, soit d'une solution buvable, ces 2 formes étant conservées en flacon

plombé. Pour favoriser le passage de la gélule au niveau de l'œsophage et créer dans l'estomac un milieu favorable à sa dissolution, il est recommandé au patient de boire une boisson chaude rapidement après l'ingestion de la gélule. L'administration de produits radiopharmaceutiques présentant des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe, il convient de prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales. Il est entre autres, conseillé d'ouvrir l'emballage du produit et d'effectuer toutes les manipulations sous une hotte ventilée (CIS Bio International, 1999).

► Voie intraveineuse

Dans la prise en charge de la crise aiguë thyrotoxique, l'iodure de sodium est administré par voie intraveineuse. Il existe également une forme injectable de ^{131}I en flacons multidoses.

Adaptation de l'administration

Dans le cadre du traitement de la crise aiguë thyrotoxique, les ATS pourront être broyés et administrés par voie digestive à l'aide d'une sonde gastrique.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

(Vidal, 2006; Perlemuter, 2006)

Antithyroïdiens de synthèse. — Ils sont formellement contre-indiqués à toute personne ayant fait une agranulocytose sous ATS ou en cas d'affection hématologique grave préexistante. De plus, ils ne doivent pas être prescrits dans certaines pathologies thyroïdiennes à savoir les cancers thyroïdiens TSH dépendants et le goitre simple hyperplasique sans hyperthyroïdie.

Iode stable. — Il est contre-indiqué en cas d'allergie à l'iode car il peut provoquer des accidents graves à type d'œdème de Quincke ou de rash généralisé. La grossesse est également une contre-indication à son utilisation.

Iode radioactif ^{131}I . — Il est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. De façon générale, en France, on ne propose pas de traitement par ^{131}I en 1^{re} intention à une femme jeune en âge de procréer.

► Interactions médicamenteuses

Les ATS ne présentent aucune interaction médicamenteuse contre-indiquée ni même déconseillée.

En ce qui concerne ^{131}I , il est conseillé de suspendre la prise de certains médicaments susceptibles d'entraîner des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques avant administration de l'iode radioactif (tableau 24.4).

Tableau 24.4. Associations médicamenteuses déconseillées avec l'iode ¹³¹I et conduite à tenir (d'après CIS Bio International, 1999).

Médicaments présentant une interaction avec l'iode ¹³¹ I	Conduite à tenir
Antithyroïdiens de synthèse, salicylés, corticoïdes, nitroprusiate de sodium, bromosulfophtaléine sodique, perchlorate, anticoagulants, antihistaminiques, antiparasitaires, pénicillines, sulfamides, tolbutamide, thiopentane	Arrêt de la prise de ces médicaments 1 semaine avant le traitement par l'iode ¹³¹ I
Phénylbutazone	Arrêt de la prise de ce médicament 1 à 2 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Certaines préparations vitaminées et fluidifiants bronchiques	Arrêt de la prise de ces médicaments 2 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Hormones thyroïdiennes	Arrêt de la prise de ces médicaments 2 à 6 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Amiodarone, benzodiazépines, lithium	Arrêt de la prise de ces médicaments 4 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Produits iodés pour application locale	Arrêt de la prise de ces médicaments 1 à 9 mois avant le traitement par ¹³¹ I
Produits de contraste iodés	Arrêt de la prise de ces médicaments jusqu'à un an avant le traitement par ¹³¹ I

Prévention des effets indésirables

(Hardman, 1998 ; Léger, 1998a ; Cooper, 2005)

► Antithyroïdiens de synthèse

Troubles hématologiques. — Une neutropénie s'intensifiant progressivement peut être observée. Cependant l'agranulocytose d'apparition brutale dans la plupart des cas est la complication majeure. Elle survient en général au cours des 2 premiers mois de traitement.

QUE FAIRE ? Il est conseillé de réaliser une surveillance hématologique (NFS) hebdomadaire surtout en début de traitement. Cependant, du fait de l'apparition souvent brutale de l'agranulocytose, le contrôle régulier des leucocytes peut parfois être inutile. Par conséquent il est important d'informer le patient des signes cliniques annonciateurs d'une agranulocytose, à savoir l'apparition d'une angine ou d'une fièvre. Une agranulocytose impose l'arrêt immédiat de l'ATS, ce qui entraîne la réversibilité des signes.

Ne jamais essayer un autre ATS en cas d'agranulocytose du fait du risque de sensibilisation croisée.

Réactions allergiques. — Il s'agit généralement de réactions cutanées à type d'urticaire, d'éruption, de prurit assez souvent accompagnées de myalgies ou d'arthralgies. Ces réactions sont fréquentes mais bénignes et transitoires.

QUE FAIRE ? La réaction cède souvent spontanément malgré la poursuite du traitement mais nécessite parfois l'administration d'un antihistaminique. Il est possible éventuellement de changer d'ATS mais la sensibilisation est croisée dans la moitié des cas.

► Iode minéral

Goût métallique de la salive. — Ce goût désagréable de l'iode peut rendre la prise difficile et nuire à l'observance du traitement.

QUE FAIRE ? Prendre la solution de *Lugol Fort* ou d'iodure de potassium dans du lait car celui-ci masque le goût de l'iode et ne comporte pas d'agent oxydant (Chauvelot, 2000).

Réactions d'hypersensibilité. — Ces réactions sont occasionnelles et se produisent par voie intraveineuse.

QUE FAIRE ? Un arrêt du traitement s'impose entraînant une réversibilité des symptômes.

► Iode radioactif ¹³¹I

Hypothyroïdie. — L'hypothyroïdie secondaire tardive est l'inconvénient majeur du traitement par ¹³¹I. Son caractère insidieux au début de son évolution peut amener à des retards diagnostiques.

QUE FAIRE ? Réaliser une surveillance clinique et biologique assidue pour parvenir à un traitement substitutif optimal par les hormones thyroïdiennes.

Temps de latence. — Un autre inconvénient du traitement par l'¹³¹I est dû à la latence parfois prolongée entre son administration et la maîtrise de l'hyperthyroïdie. Quand une dose unique est efficace, la réponse est souvent satisfaisante. Cependant, quand des doses multiples sont nécessaires, il faut parfois attendre plusieurs mois ou années avant que l'état du malade ne s'améliore.

QUE FAIRE ? Cet inconvénient peut être en partie évité si la première dose administrée est suffisamment importante.

SURVEILLANCE

Surveillance clinique

Une surveillance régulière de l'évolution des signes cliniques de l'hyperthyroïdie permettra d'aider à mesurer l'efficacité thérapeutique, à mettre en évidence une éventuelle insuffisance d'efficacité du traitement ou à détecter une hypothyroïdie, conséquence d'un surdosage thérapeutique. De plus, le patient devra apprendre à reconnaître les signes évocateurs d'une agranulocytose (angine, fièvre), complication grave d'un traitement par ATS.

Surveillance biologique

(Anaes, 2000 ; Léger, 1998a)

Les modalités de surveillance biologique de l'hyperthyroïdie dépendent du type de traitement.

► Traitement par ATS

• Dosage de T4 libre (ou T3 libre si hyperthyroïdie à T3) et TSH.

Lors du traitement d'attaque, un dosage de T4 libre (ou T3 libre) est à réaliser à partir de la 4^e semaine. L'obtention de l'euthyroïdie est affirmée par normalisation de la T4 libre (ou T3 libre) dont le dosage est répété selon la clinique.

À la phase d'entretien, les modalités de surveillance dépendent de l'option thérapeutique :

- en cas de traitement par ATS seul, le dosage de T4 libre (ou T3 libre) est à répéter en fonction des données cliniques pour adapter la posologie des ATS ;
- en cas de traitement à dose fixe d'ATS associé aux hormones thyroïdiennes, il suffit de doser TSH et T4 libre (ou T3 libre) tous les 3 à 4 mois.

En raison du risque de récurrence, une surveillance biologique annuelle est nécessaire dans les 2 ou 3 années suivant l'arrêt du traitement.

• Surveillance chez la femme enceinte

Un dosage de T4 libre (ou T3 libre) est nécessaire toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie. Par la suite cette surveillance sera mensuelle tout au long de la grossesse et associée à un dosage de TSH. Ce contrôle de T4 libre (ou T3 libre) et TSH se poursuivra 2 à 6 mois après l'accouchement en raison du risque d'exacerbation de l'hyperthyroïdie. Afin de prévenir la survenue d'une hyperthyroïdie fœtale ou néonatale, il est souhaitable de déterminer les taux d'anticorps antirécepteurs de la TSH au moins à la 28^e semaine de grossesse chez toutes les femmes ayant ou ayant eu la maladie de Basedow.

• Surveillance de la NFS et des plaquettes

Cette surveillance est réalisée en raison de la toxicité des ATS : toutes les semaines pendant les 2 premiers mois puis lors de chaque contrôle de la fonction thyroïdienne ou lors de la survenue d'un signe évocateur d'une agranulocytose (fièvre, angine).

► Traitement par iode radioactif

Les patients traités par ¹³¹I devront subir toutes les 4 à 6 semaines un dosage de T4 libre (ou T3 libre) durant les 3 premiers mois de traitement. Un bilan (T4 libre ou T3 libre et TSH) 3 et 6 mois après le traitement est recommandé. Celui-ci permet de discuter l'administration d'une nouvelle dose en cas de persistance de l'hyperthyroïdie ou de mettre en évidence une hypothyroïdie à moyen ou long terme. Une surveillance annuelle est ensuite conseillée.

CONSEILS

► Repos

Il est essentiel et passe par un sommeil de bonne qualité et par la relaxation. Un arrêt de travail peut parfois être nécessaire.

► Conseils vis-à-vis des prises médicamenteuses

(Lefort, 2000)

Automédication. — Être vigilant vis-à-vis des médicaments délivrés sans ordonnance car certains peuvent contenir de l'iode. À noter par exemple que certains compléments alimentaires renferment des thalles de *Fucus vesiculosus*, algue riche en iode. Par conséquent, il est conseillé au patient de bien analyser les compositions.

Interactions médicamenteuses. — Signaler la prise de médicaments contenant des principes actifs pouvant interférer avec une exploration de la fonction thyroïdienne : les produits de contraste iodés, l'amiodarone, la théophylline, etc.

► Conseils vis-à-vis de l'iode 131

(CIS Bio International, 1999)

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent, il convient de prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales. Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes. Les étiologies les plus fréquentes sont la maladie de Basedow, l'adénome toxique, le goitre multinodulaire toxique et les hyperthyroïdies iatrogènes par surcharge iodée. L'hyperthyroïdie est responsable de manifestations cliniques multiples regroupées sous le terme de thyrotoxicose (signes généraux avec amaigrissement, hypersudation, signes cardiovasculaires et neuromusculaires). S'y associent des symptômes spécifiques fonction des étiologies.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie, une fois suspecté par la symptomatologie clinique, doit être confirmé en première intention par le dosage biologique de la TSH qui est alors basse ou indétectable. Le dosage de la T4 libre est réalisé en deuxième intention pour confirmer le diagnostic et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant instauration d'une thérapeutique.

Des examens complémentaires (dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH, scintigraphie, échographie) permettront d'orienter le diagnostic étiologique et ainsi de guider le choix thérapeutique.

Stratégie thérapeutique

Médicaments de l'hyperthyroïdie. — Les traitements ont pour but de limiter la quantité d'hormones thyroïdiennes que la glande peut produire. C'est le cas des antithyroïdiens de synthèse (ATS) qui contrôlent la phase active de la thyrotoxicose mais sont parfois insuffisants pour prévenir les périodes d'aggravation. La deuxième approche est l'exérèse du tissu thyroïdien pour limiter la production hormonale : ceci peut être obtenu par la chirurgie ou par administration d'iode radioactif (^{131}I).

Critères de choix thérapeutique. — La stratégie thérapeutique des hyperthyroïdies varie en fonction des étiologies. Cependant un repos physique et psychique est indispensable à l'instauration de tout traitement.

Maladie de Basedow : Le traitement de première intention consiste généralement à prescrire un ATS à fortes doses (le carbimazole est le médicament de choix en dehors de la grossesse) pendant 1 à 2 mois puis à mettre en œuvre un traitement d'entretien (voir optimisation posologique). L'objectif de ce traitement médical est l'obtention d'une euthyroïdie stable. En cas de rechute, d'intolérance aux ATS ou dans des cas particuliers (sujets âgés, sujets peu coopérants, goitre très important, leucopénie importante), un traitement radical (chirurgie ou iode radioactif) est instauré.

Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique : Chez le sujet jeune, le traitement de choix est, sauf contre-indication,

la chirurgie. Chez le sujet âgé, l'iode radioactif est préféré en raison de la morbidité opératoire.

Hyperthyroïdies iatrogènes par surcharge iodée : Si l'hyperthyroïdie est révélée ou aggravée par la surcharge iodée, la première mesure consiste en l'arrêt de la source de la surcharge iodée, ce qui permet généralement l'évolution spontanée de la maladie pendant quelques jours. Si l'hyperthyroïdie ne guérit pas, un traitement médicamenteux associant un ATS au perchlorate de potassium peut être instauré. Si l'hyperthyroïdie est déclenchée par la surcharge iodée, le traitement repose sur la corticothérapie.

Optimisation posologique

ATS. — Le traitement de la maladie de Basedow consiste à administrer les ATS à fortes doses pendant 1 à 2 mois puis à mettre en œuvre un traitement d'entretien se pratiquant selon 2 modalités en fonction des équipes médicales : certains visent à diminuer la posologie de l'ATS prescrit jusqu'à obtention de la dose minimale assurant la normalisation de T4 et TSH ; d'autres recommandent de poursuivre l'ATS à forte dose jusqu'à obtention d'une euthyroïdie biologique, puis à éviter un passage en hypothyroïdie iatrogène par un traitement hormonal substitutif (lévothyroxine). La durée totale du traitement est d'environ 18 mois.

Iode 131. — L'administration de l'iode 131 se fait selon 2 modalités : soit par administration d'une dose fixe puis adaptation de la conduite à tenir en fonction de l'état thyroïdien ; soit à l'aide d'une étude dosimétrique préalable.

Prévention de l'iatropathologie

ATS. — La complication majeure des ATS est l'apparition brutale d'une agranulocytose. Il est conseillé de réaliser une NFS hebdomadaire en début de traitement et d'informer le patient des signes cliniques évocateurs de cette complication à savoir la survenue d'une angine et d'une fièvre. Ce risque explique la contre-indication formelle des ATS à toute personne ayant fait une agranulocytose sous ATS ou en cas d'affection hématologique grave.

Iode 131. — L'inconvénient majeur du traitement par iode 131 est l'apparition d'une hypothyroïdie secondaire tardive. Ce traitement radioactif est contre-indiqué en cas de grossesse.

Surveillance du traitement des hyperthyroïdies

Elle associe une surveillance clinique du malade à une surveillance biologique (T4 libre, TSH pour le suivi de la fonction thyroïdienne ; NFS et plaquettes si prescription d'ATS).

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Une femme de 34 ans, sans antécédent pathologique notable, recevant une contraception orale par œstroprogestatifs minidosés consulte pour un amaigrissement de 5 kg. Il s'associe à une tachycardie à 110 batt./min, un tremblement fin et rapide des extrémités, une agitation.

À l'examen sont notés un vitiligo, une thyroïde souflante à l'auscultation mais de taille normale et une exophtalmie bilatérale et symétrique très modérée. Une hyperthyroïdie est évoquée.

- b) Remplacement d'un antithyroïdien de synthèse par un autre antithyroïdien de synthèse.
- c) Introduction de L-thyroxine.
- d) Augmentation de la posologie des ATS.

7. Quelle attitude thérapeutique doit être préconisée vis-à-vis de l'hyperthyroïdie?

- a) Chirurgie dès normalisation de l'hémogramme.
- b) Reprise des antithyroïdiens de synthèse à faible dose.
- c) Iode 131 dès la normalisation de l'hémogramme.
- d) Chirurgie immédiate.

QUESTIONS

1. Quelle cause peut être évoquée?

- a) Thyrotoxicose factice.
- b) Hyperthyroïdie à l'iode.
- c) Adénome toxique.
- d) Maladie de Basedow.

2. Comment peut être confirmé le diagnostic d'hyperthyroïdie?

- a) Dosage de T4 libre abaissé.
- b) Dosage de T3 libre abaissé.
- c) Dosage de T4 libre élevé.
- d) Dosage de TSH abaissé.

3. Quels examens permettent d'évoquer fortement le diagnostic de maladie de Basedow?

- a) Fixation intense et symétrique en scintigraphie thyroïdienne.
- b) Fixation blanche en scintigraphie thyroïdienne.
- c) Anticorps antirécepteurs de la TSH négatifs.
- d) Anticorps antithyroïdiens négatifs.

4. Quelles thérapeutiques peuvent être mises en route initialement?

- a) Repos.
- b) β -bloquant.
- c) L-thyroxine.
- d) Antithyroïdien de synthèse.

5. Quels paramètres biologiques doivent être surveillés régulièrement pour apprécier la tolérance du traitement?

- a) VS.
- b) Hémogramme.
- c) Glycémie.
- d) Exploration d'anomalie lipidique.

6. À la 3^e semaine, une neutropénie sévère (450 polynucléaires neutrophiles/mm³) est observée. Quelle attitude immédiate doit être adoptée?

- a) Arrêt immédiat des antithyroïdiens de synthèse.

RÉPONSES

1. d)

Maladie de Basedow; il s'agit de l'hyperthyroïdie la plus fréquente chez la femme jeune; elle est fort probable devant ce tableau de thyrotoxicose associée à un goitre vasculaire et une exophtalmie; la notion d'un vitiligo, d'origine auto-immune, reflète le même terrain.

2. c), d)

L'hyperthyroïdie est confirmée par le dosage de TSH (abaissée) et T4 libre (élevée); le dosage de T3 habituellement élevé n'est pas recommandé en pratique clinique.

3. a)

La scintigraphie peut être utile pour confirmer le diagnostic (fixation intense et symétrique); toutefois elle peut ne pas être indispensable lorsque le tableau clinique est particulièrement évocateur; l'intérêt du dosage des anticorps est limité aux formes étiologiques difficiles.

4. a), b), d)

Le repos doit être systématiquement proposé incluant éventuellement un arrêt de travail; les β -bloquants, par exemple propranolol 1/4 de comprimé 3 fois par jour sont proposés de manière systématique en l'absence de contre-indication; on peut éventuellement rajouter des anxiolytiques; les antithyroïdiens de synthèse, par exemple *Néo-Mercazole* 20 mg matin et soir, constituent le traitement d'attaque; les hormones thyroïdiennes ne sont introduites que dans un deuxième temps afin d'éviter le passage en hypothyroïdie.

5. b)

L'hémogramme (NFS) doit être réalisé de façon hebdomadaire pendant les 4 à 6 premières semaines; la réalisation de dosages d'enzymes hépatiques est également souhaitable de manière plus espacée.

6. a)

Devant la survenue d'une agranulocytose, il convient d'arrêter immédiatement les antithyroïdiens de synthèse

et de surveiller très régulièrement l'hémogramme jusqu'à normalisation; une hospitalisation peut être nécessaire, éventuellement en zone stérile.

7. a), c)

En cas de neutropénie sévère ou d'agranulocytose la reprise d'autre antithyroïdien de synthèse est fortement

déconseillée. Il conviendra donc de s'orienter vers un traitement radical à court terme, dès la normalisation de l'hémogramme. On discutera, selon les pays la chirurgie (plutôt proposée en France chez la femme en âge de procréer) ou l'iode 131. Si l'hyperthyroïdie persiste avant le traitement radical il conviendra de préparer, par exemple par une corticothérapie, au traitement radical.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABRAHAM P., AVENELL A., PARK C. WATSON W.E., BEVAN J.S. — A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 153, 489-498.
- ALLAIN P. — *Les médicaments*. CdM Éditions, 2^e éd., 1999.
- ALLANIC H., GUILHEM I. — Hyperthyroïdie : étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 1281-1286.
- ANAES — *Recommandations pour la pratique clinique : diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte*, février 2000.
- ANAES — *Explorations thyroïdiennes autres que biologiques*, septembre 1997.
- BENKER G., REINWEIN D., KAHALI G. — Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves'disease. Results of a long term prospective study. *Clin. Endocrinol.*, 1998, 49, 451-457.
- BADELON I., MORAX S. — Traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2004, 27 (7), 822-824.
- BERNIER M.O., AURENGO A., LEENHARDT L. — Hyperthyroïdie : étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 1023-1031.
- CHAUVELOT F., FILIPPI M. — L'hyperthyroïdie : quel est le traitement ? *Le Moniteur des Pharmacies et Laboratoires*, 2000, 2346, 9-12.
- CIS BIO INTERNATIONAL — Documentation du laboratoire. 1999.
- CLERC J., MONPEYSEN H. — Hyperthyroïdie. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 1369-1382.
- COOPER D.S. — Hyperthyroidism. *Lancet*, 2003, 362, 459-468.
- COOPER D.S. — Antithyroid drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 905-917.
- Dictionnaire Vidal, Paris, 2006.
- DOROSZ P. — *Guide pratique des médicaments*. 26^e éd. Maloine, Paris, 2006.
- HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E. — *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments* (Goodman and Gilman). 9^e éd., Éditions McGraw-Hill, 1998.
- LEFORT L. — L'hyperthyroïdie : Quels conseils donner aux patients ? *Le Moniteur des Pharmacies et Laboratoires*, 2000, 2346, 13-15.
- LÉGER A. — Traitement des hyperthyroïdies. *Enc. Med. Chir. Endocrinologie-Nutrition*, 1998a, 10-003-A-40, 8 p.
- LÉGER A. — *Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement*. 3^e éd. Éditions Médecines-Sciences Flammarion, 1998b.
- PERLEMUTER L., PERLEMUTER G. — *Guide de thérapeutique*. 4^e éd. Masson, Paris, 2006.
- PERLEMUTER L. — *Endocrinologie*. 5^e éd. Masson, Paris, 2003.
- PORTMANN L. — Approches thérapeutiques de l'hyperthyroïdie. *Med. Hyg.*, 2001, 2334, 350-356.
- REID J.R., WHEELER S.F. — HYPERTHYROIDISM : DIAGNOSTIC AND TREATMENT. *AM. FAM. PHYSICIAN*, 2005, 72 (4), 623-630.
- RODIEN P., COUTANT R., VASSEUR C., BOURDELOT A., LABOUREAU S., ROHMER V. — Dysfonction thyroïdienne et grossesse. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 174-179.
- ROMALDINI J.H., BROMBERG N., WERNER R.S. — *J. Clin. Endocrinol.* 1983, 57, 563-570.
- THOMOPOULOS P. — Surcharge iodée et dysthyroïdie. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 180-182.
- WEETMAN A.P. — Graves' disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343 (17), 1236-1248.
- WEMEAU J.L. — Aspects actuels des hyperthyroïdies. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 149-157.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	486
<i>Physiopathologie</i>	486
Définitions	486
Clinique	486
Diagnostic	486
<i>Médicaments utilisés</i>	487
Critères de choix thérapeutique	487
<i>Goîtres</i>	487
<i>Nodules</i>	487
Optimisation thérapeutique	488
<i>Surveillance des goîtres et nodules</i>	488
<i>Conseils aux patients</i>	488
CE QU'IL FAUT RETENIR	490
Références bibliographiques	490

25

Prise en charge thérapeutique des goîtres et nodules euthyroïdiens

Chapitre révisé pour cette édition par :

Valérie Sautou-Miranda

*Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux, maître
de conférences en pharmacie clinique*

Anne Boyer-Grand

*Pharmacien attaché, CHU Clermont-Ferrand
maître de conférences associé en pharmacie clinique*

Jean Chopineau

*Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux,
chef de service, professeur de pharmacie clinique*

Françoise Desbiez

*Médecin assistant des hôpitaux, chef de clinique des
Universités en endocrinologie et maladies métaboliques*

Igor Tauveron

*Médecin praticien hospitalier,
professeur d'endocrinologie diabète
et maladies métaboliques*

CHU de Clermont-Ferrand, France

Chapitre initialement rédigé par :

Anne Boyer-Grand

Jean Chopineau

Frédéric Somda

*Médecin assistant des hôpitaux,
chef de clinique des Universités en endocrinologie
diabète et maladies métaboliques*

Igor Tauveron

Nous remercions

Sophie Perrin

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon,
pour la relecture de ce chapitre.*

Les goîtres et nodules thyroïdiens font appel aux médicaments de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie déjà développés dans les chapitres précédents. Cependant, ils présentent des particularités cliniques, diagnostiques et de prise en charge thérapeutique. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de les traiter dans un chapitre spécifique. Nous nous sommes limités à l'étude des goîtres et nodules d'origine non cancéreuse.

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

(Castro, 2005 ; Duron, 2000 ; Nunez, 1998 ; Léger, 1998 ; Schlienger, 1998)

Une des affections thyroïdiennes la plus fréquente est le goitre ; il peut, soit refléter l'adaptation de la thyroïde à son environnement (goitre simple), soit s'intégrer dans le cadre des maladies thyroïdiennes diverses. Le goitre simple peut à terme se nodulariser. Quant au nodule thyroïdien solitaire, il se rencontre également souvent et est bénin dans 90 à 95 % des cas. Sa prévalence est plus importante chez la femme, le sujet âgé, les patients habitant une zone de carence iodée ou ayant reçu dans leur enfance une irradiation cervicale.

Définitions

► Goîtres

(Duron, 2000 ; Nunez, 1998 ; Léger, 1998 ; Schlienger, 1998)

Le goitre correspond à une hypertrophie diffuse ou localisée de la thyroïde due en principe à une hyperplasie des cellules folliculaires. On distingue deux types de goitre : d'une part, le goitre simple initialement diffus qui devient hétérogène par autonomisation ou augmentation du volume de certains nodules et par des phénomènes de compression ; d'autre part le goitre lié à une maladie thyroïdienne dont l'évolution et la physiopathologie varient en fonction de la maladie causale : action des anticorps et infiltration lympho-plasmocytaire dans les maladies auto immunes, inflammation dans les thyroïdites, infiltration de cellules néoplasiques.

C'est la carence en iode qui, en provoquant une élévation légère de la TSH, représente le facteur goitrigène principal. Cependant un déficit en sélénium ou une origine alimentaire peuvent également contribuer à la formation d'un goitre. La prévalence de cette affection thyroïdienne atteint, en France, 15 à 20 %.

► Nodules

(Duron, 2000 ; Clerc, 2005 ; Nunez, 1998)

Le nodule thyroïdien se présente sous forme d'une tuméfaction arrondie du corps thyroïde, bien individualisée par rapport au reste du parenchyme. Il est solitaire, constitué d'une prolifération mono ou oligoclonale rarement maligne, ou multiple composé de follicules hétérogènes remaniés, souvent bénins, au sein d'un goitre multinodulaire.

Clinique

► Signes communs aux goîtres et nodules

(Léger A., 1998, Hazard, 2000, Thomopoulos, 1999)

On observe une augmentation du volume de la thyroïde, un aspect plongeant ou non vers le médiastin, généralement bien connu du patient ou du médecin depuis plusieurs années.

► Signes spécifiques aux goîtres

Asymptomatique, négligé, le goitre est rarement motif d'inquiétude. Lors de l'examen clinique, la palpation permet d'évaluer la dimension du goitre, sa consistance (molle, ferme, cartonnée, pierreuse), son caractère vascularisé confirmé par un souffle auscultatoire, son homogénéité (présence ou absence de nodules) et sa symétrie. On recherche également les éventuels signes de compression (déviations de la trachée, dyspnée, dysphagie, dysphonie) et de gêne cervicale. Ces symptômes s'accroissent lorsque le patient lève les bras au-dessus de la tête. Ils peuvent apparaître brutalement suite à la constitution d'un kyste hémorragique et devenir douloureux. Parallèlement, un interrogatoire sur les origines ethniques, les antécédents de dysthyroïdie familiaux, les traitements suivis et les apports iodés est réalisé auprès du patient.

► Signes spécifiques aux nodules

(Léger, 1994)

Il est souvent découvert de manière fortuite par le patient ou son entourage notant une voussure cervicale antérieure sous hyoïdienne, mobile à la déglutition, bien individualisé, soit solitaire, soit multiple. Des signes évocateurs d'un phénomène de compression, d'un dysfonctionnement thyroïdien ou d'une carence en iode peuvent être observés parallèlement.

Diagnostic

Le diagnostic positif, qu'il s'agisse du goitre diffus ou du nodule repose sur des examens biologiques, morphologiques et fonctionnels.

► Diagnostic biologique

(Clerc, 2005)

Seul l'examen de la TSH est indispensable permettant de diagnostiquer une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie. Les dosages de la T4 libre, des anticorps thyroïdiens étant

fonction de l'orientation clinique, ils ne sont demandés qu'en cas d'anomalie de la TSH. L'iodurie des 24 heures sera mesurée devant une suspicion de carence en iode (Nunez 1998).

Certains auteurs recommandent un dosage unique de la calcitonine afin d'écarter formellement un carcinome médullaire de la thyroïde. Ces lésions histologiques ne représentent que 5 % des nodules malins (Castro, 2005).

► Examen morphologique et fonctionnel

L'échographie constitue l'examen de référence. Le premier objectif est de mesurer les dimensions de chaque lobe thyroïdien (4 à 6 cm de haut sur 1,5 à 2,5 cm de large et 1 à 2,5 cm d'épaisseur).

Le deuxième objectif est d'analyser la structure de la glande pour laquelle on note l'échogénicité, l'homogénéité du goitre et l'absence de nodules. Si la présence de nodules est retrouvée, l'échographie permet d'en préciser la taille, l'aspect, et d'apprécier ainsi son évolution.

Le scanner thyroïdien couplé à l'échographie faciliterait l'identification des nodules thyroïdiens nécessitant une cytoponction (> 30 %) (Clerc, 2005).

La scintigraphie thyroïdienne à l'iode ou au technétium, quant à elle, ne donne pas d'information supplémentaire. Elle est de moins en moins pratiquée exceptée pour les goîtres plongeants et nodulaires associés à une TSH plasmatique basse (nodule toxique, goitre nodulaire toxique) (Anaes, 1995 ; Nunez, 1998).

► Examen cytologique

Il n'est utile que face à un nodule thyroïdien dont le diamètre excède 1 cm. Il permet d'estimer la probabilité de bénignité ou de malignité du nodule avec une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité voisine de 70 à 80 % pour le dépistage du cancer thyroïdien. Signalons que 95 % des nodules thyroïdiens sont bénins (Anaes, 1995 ; Nunez, 1998). La cytoponction peut être répétée en cas de lésions suspectées malignes 6 mois après. Si les résultats sont négatifs, un suivi morphologique à long terme des nodules est préconisé. Toute évolution de ces nodules observés à la palpation doit faire l'objet soit d'une nouvelle cytoponction, soit d'une intervention chirurgicale.

Son association avec des marqueurs immunohistologiques tels que la galectine 3 a montré des résultats encourageants, dans la stratégie de détection des nodules malins (Castro, 2005 ; Clerc, 2005 ; Egedus, 2004).

MÉDICAMENTS UTILISÉS

En fonction de l'étiologie du goitre et des nodules (hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou euthyroïdie), on retrouve les mêmes médicaments que ceux utilisés dans les pathologies correspondantes.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

GOITRES

(Duron, 2000 ; Nunez, 1998 ; Léger A, 1998 ; Hazard, 2000, Richter, 2002 ; Schlienger, 1998)

La stratégie thérapeutique varie en fonction du type de goitre.

Pour les goîtres simples sporadiques de petit volume, la plupart du temps, aucun traitement n'est à préconiser. Seule une hormonothérapie substitutive par l'évothyroxine à raison de 75 à 125 µg par jour pour freiner la TSH peut être prescrite mais ne se révèle pas toujours parfaitement efficace. En ce cas, la poursuite du traitement n'est pas justifiée. En France, compte tenu de la carence relative des apports iodés alimentaires et de l'augmentation des besoins pendant la gestation, certains proposent une supplémentation iodée systématique durant cette période de vie afin de réduire le risque goitrogène de la grossesse.

En ce qui concerne le goitre endémique, la prophylaxie est indispensable. Des programmes de supplémentation en iode des aliments, des eaux des puits (Afrique), voire d'injections de LIPIODOL ont été mis en place par l'OMS pour tenter de corriger les troubles liés à une carence iodée.

À long terme le goitre devient hétérogène et nodulaire. Si l'augmentation du volume continue malgré l'hormonothérapie substitutive ou si des signes de compression apparaissent, l'ablation chirurgicale doit être envisagée pour tous les goîtres volumineux, plongeants, endo-thoraciques ou compressifs (thyroïdectomie subtotale ou totale).

Chez le sujet âgé ou coronarien, quel que soit le type de goitre, la chirurgie étant contre-indiquée, le traitement de choix demeure l'iode 131 qui permet une réduction de volume d'environ 40 % à 1 an et d'améliorer les troubles compressifs. Il subsiste toutefois le risque de développer une thyroïdite transitoire précoce, une hyperthyroïdie auto-immune après quelques mois (5 % des cas) et une hypothyroïdie à long terme (20 à 30 % à 5 ans).

NODULES

(Anaes, 1995 ; Bosquet, 1995 ; Castro, 2005 ; Richter, 2002)

La stratégie thérapeutique s'appuie sur les résultats des bilans biologiques, échographiques, scintigraphiques et surtout cytologiques. Pour tous les nodules dont le diamètre est inférieur à 1 cm, un traitement frénateur par hormones thyroïdiennes (l'évothyroxine) est mis en place. Si le diamètre du nodule excède 1 cm, sans caractère de malignité, le traitement fait appel à l'intervention chirurgicale. Lorsque le traitement radical est impossible

ou contre-indiqué, les antithyroïdiens de synthèse donnés de façon indéfinie restent la seule solution. Cependant l'efficacité du traitement hormonosubstitutif avec la L-thyroxine reste controversée et le rapport bénéfices-risque doit être soigneusement évalué avant d'instaurer ce traitement.

La démarche diagnostique et la stratégie thérapeutique des goitres et nodules sont présentées dans les figures 25.1 et 25.2.

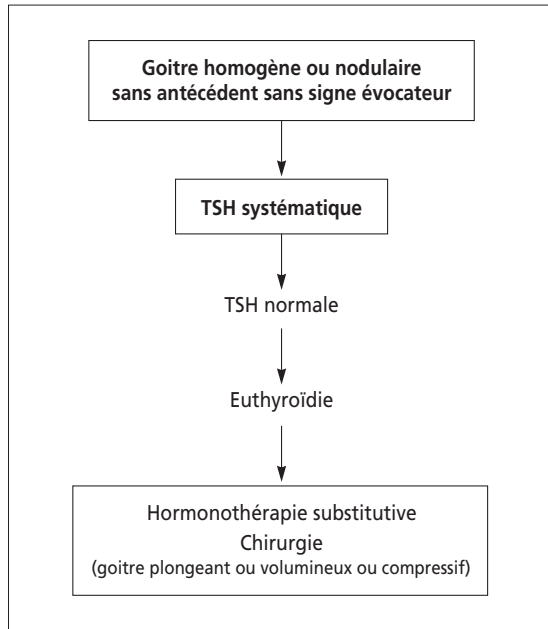


Figure 25.1. Démarche diagnostique et thérapeutique devant un patient porteur d'un goitre (ANAES, 1995; Cooper, 1995; Mandel, 1993).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

La posologie, les plans de prise, les modalités d'administration et la prévention de l'iatropathogénie ont été traités dans le chapitre concernant les médicaments de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie.

SURVEILLANCE DES GOITRES ET NODULES

(Duron, 2000; Nunez, 1998; Schlienger, 1998)

Il n'existe pas de consensus concernant le rythme de surveillance clinique et échographique des goitres hors absence de nodules.

Lors de la présence d'un nodule thyroïdien de diamètre supérieur à 1 cm, la surveillance est basée sur un faisceau d'arguments cliniques, échographiques et surtout cytologiques qui conduit, soit à poser l'indication d'une intervention chirurgicale, soit à exercer une surveillance régulière.

La bonne valeur diagnostique préopératoire de la ponction cytologique minimise sans l'annuler le risque de laisser évoluer un cancer thyroïdien.

Parallèlement s'applique la même surveillance biologique liée à la pathologie thyroïdienne (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie).

Le pharmacien doit insister sur l'intérêt d'une surveillance régulière tant des goitres que des nodules thyroïdiens pour éviter toute complication ultérieure. Le goitre simple tend à évoluer lentement vers la nodularité et la toxicité, le nodule thyroïdien quant à lui risque à long terme de se canceriser.

Si un traitement frénateur par l'évothyroxine est instauré, il est indispensable de vérifier que la valeur de TSH est basse.

CONSEILS AUX PATIENTS

Le traitement du goitre simple repose essentiellement sur une prophylaxie bien conduite destinée à lutter contre la carence iodée (iodation du sel, etc.).

Le rôle du pharmacien est donc particulièrement important pour expliquer le problème auprès de ses patients et les conseiller sur une diététique appropriée tout au long de l'existence et plus particulièrement au cours de la grossesse et des premières années de vie.

Il est recommandé alors d'augmenter les apports par la consommation de produits riches en iode : algues marines (utilisées dans la préparation d'entremets lactés gélifiés), morue fraîche, hareng fumé, soja, crustacés, haricots verts, choux, laitages, œufs, voire un apport spécifique d'iode sous forme médicamenteuse pendant la grossesse.

Une surveillance accrue doit être exercée en cas de prise de médicaments pouvant induire une hypo ou une hyperthyroïdie (amiodarone, lithium, hormones thyroïdiennes substitutives). En cas d'apparition de signes de dysfonctionnement de la thyroïde, le médecin pourra être amené à modifier les doses ou même à supprimer certains médicaments. Notons que la supplémentation en iode comporte un risque d'hyperthyroïdie chez les adultes atteints d'un goitre déjà nodularisé.

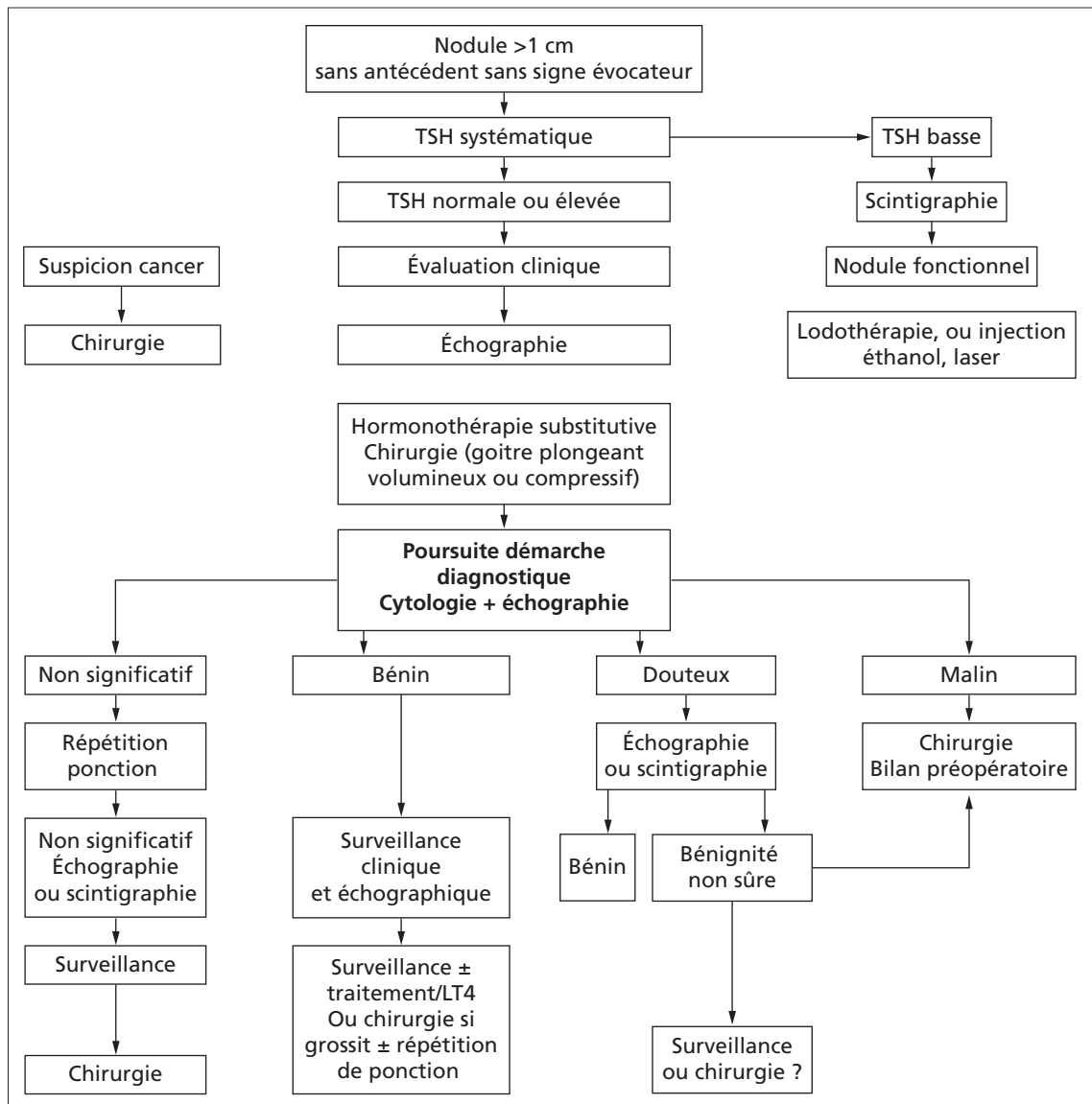


Figure 25.2. Démarche diagnostique et thérapeutique devant un patient porteur d'un nodule euthyroïdien de plus de 1 cm de diamètre (Anaes, 1995; Cooper, 1995; Mandel, 1993; Castro, 2005; Hegedus, 2004).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Les goitres euthyroïdiens et les nodules isolés font partie des affections thyroïdiennes fréquentes, souvent bénignes. Cliniquement, ils sont caractérisés par une augmentation de volume de la thyroïde, un aspect plongeant ou non vers le médiastin, généralement bien connu du patient ou du médecin depuis plusieurs années.

Le diagnostic, qu'il s'agisse du goitre diffus ou du nodule, repose sur des examens biologiques, morphologiques et fonctionnels. Il est indispensable en premier lieu d'exclure la possibilité d'un nodule thyroïdien cancéreux, bien que cette forme ne représente que 5 % des nodules. Seul le dosage de la TSH est indispensable pour diagnostiquer une dysthyroïdie. L'échographie représente l'examen de référence. L'analyse cytologique, utile en cas de nodule thyroïdien, devrait être guidée par le taux sanguin de TSH. La cytoponction possède tout de même des limites et des faux négatifs peuvent être rencontrés.

En ce qui concerne les goitres, la stratégie thérapeutique varie en fonction du type de goitre. Pour les goitres simples sporadiques, le traitement fait appel à l'hormonothérapie frénatrice par lévothyroxine à raison de 75 à 125 µg par jour. La prévention de l'augmentation de volume du goitre pendant la grossesse pendant un apport iodé suffisant doit être discutée. Dans le cas de goitres endémiques, seule la prophylaxie par injection de *Lipiodol* ou par supplémentation en iode des aliments permet de corriger les troubles liés à une carence iodée. Si le goitre devient compressif, la thyroïdectomie subtotale ou totale est préconisée. Quant aux nodules thyroïdiens, si leur diamètre excède 1 cm, l'intervention chirurgicale est recommandée. Le pharmacien doit insister sur l'importance de la surveillance régulière des goitres et nodules et sur l'intérêt du dosage de la TSH notamment lorsqu'un traitement frénateur par lévothyroxine est institué.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANAES. — *Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien*, décembre 1995.
- BOSQUET F., SERT C., DUMONT N. — Hormonothérapie thyroïdienne frénatrice : principes et modalités pratiques. *Enc. Med. Chir., Endocrinologie-Nutrition.*, 1995, 10-009-B-10, 5 p.
- CASTRO R., GHARIB H. — Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 926-931.
- CLERC J. — Nodule thyroïdien. *Rev. Prat.*, 2005, 55 (2), 137-148.
- COOPER D. S., MANDEL S. J. — Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 331-334.
- DURON F., DUBOSCLARD E. — Goitres simples. *Enc. Med. Chir., Endocrinologie-Nutrition.*, 2000, 10-007-A-10, 10 p.
- HAZARD J., PERLEMUTER L. — *Endocrinologie*. 4^e éd. Masson, 2000.
- LÉGER A. — *Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement*. 3^e éd. Médecines-Sciences Flammarion, 1998.
- HEGEDUS L. — The thyroid nodule. *N. Eng. J. M.*, 2004, 351, 1764-1771.
- MANDEL S.J., BRENT G.A., LARSEN P. R. — Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann. Int. Med.*, 1993, 119, 492-502.
- NUNEZ S., LECLERE J. — Goitre diffus et nodule thyroïdien. *Rev. Prat.*, 1998, 58, 653-656.
- RICHTER B., NEISES G., CLAR C. — Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta analysis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2002, 31 (3), 699-722.
- SCHLIENGER J.L. — *SOS thyroïde*. Frison Roche, Paris, 1998.
- THOMOPOULOS P., LUTON J.P., BASDEVANT A. — *Endocrinologie, Nutrition et maladies métaboliques*. Flammarion, Paris, 1999.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	494
Introduction	494
Définition d'une anémie	494
Paramètres hématologiques	494
Schéma général des principales causes des anémies	494
Anémies par carence martiale	494
Généralités	494
Rappels sur le fer	495
Physiopathologie, diagnostic, clinique	495
Médicaments à base de fer	496
Stratégie. Critères de choix thérapeutiques ..	497
Généralités	497
Terrains particuliers	497
Optimisation thérapeutique	498
Optimisation posologique	498
Surveillance du traitement	499
Prévention de l'iatropathologie	499
Conseils au patient	500
Anémies mégaloblastiques	501
Généralités	501
Rappels sur les folates et les cobalamines	501
Physiopathologie, diagnostic, clinique	501
Médicaments à base de vitamine B ₁₂ et de folates	502
Stratégies. Critères de choix thérapeutiques ..	504
Généralités	504
Terrains particuliers	504
Optimisation thérapeutique	504
Surveillance du traitement	504
Prévention de l'iatropathologie	504
Conseils au patient	505
Anémies hémolytiques immunologiques induites par les médicaments	505
CE QU'IL FAUT RETENIR	506
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	506
Références bibliographiques	507

26

Traitement des anémies

Chapitre révisé pour cette édition par :

Marie Antignac

*Praticien hospitalier, pharmacien,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

Frédéric Tacco

*Assistant spécialiste, pharmacien,
centre hospitalier André-Grégoire,
Montreuil, France*

Pierre Faure

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Saint-Louis,
Paris, France*

Joëlle Laederich

*Praticien hospitalier, néphrologue,
centre hospitalier André-Grégoire,
Montreuil, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Frédéric Tacco

Pierre Faure

Joëlle Laederich

Nous traiterons, dans ce qui va suivre, les anémies par carence ferrique, les anémies mégaloblastiques liées à des carences en folates et/ou en vitamine B₁₂ ainsi que les anémies hémolytiques d'origine médicamenteuse. Les anémies non prises en charge par un traitement médicamenteux ne seront pas évoquées. Les anémies par insuffisance rénale chez l'hémodialysé sont développées dans le chapitre « Traitement de l'insuffisance rénale ».

GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION

L'anémie, très fréquente en pratique quotidienne médicale, n'est pas le domaine exclusif de l'hématologie. L'anémie est en effet un symptôme observé dans de nombreuses situations pathologiques : tumeurs, infections, pathologies rénales, hépatiques et digestives, anomalies génétiques et métaboliques.

Les mécanismes physiopathologiques multiples rendent compte du grand nombre d'anémies. L'examen hématologique oriente vers la connaissance du type d'anémie et permet la mise en place d'un traitement adéquat. Parallèlement, la recherche de la cause doit être mise en place.

Définition d'une anémie

L'anémie se définit par une baisse du taux d'hémoglobine par unité de volume sanguin au-dessous des valeurs physiologiques (Dreyfus, 1993 ; Leporrier, 1993 ; Pignon, 1993), soit :

- 13 g/dL chez l'homme ;
- 12 g/dL chez la femme et l'enfant.

Dans certaines situations cliniques (grossesse, splénomégalie, sujet âgé, insuffisance cardiaque, maladie de Waldenström, certaines thalassémies), la baisse du taux d'hémoglobine ne correspond pas toujours à une anémie vraie, mais provient d'une augmentation du volume sanguin (phénomène d'hémodilution) (Bernard, 1996).

La constatation d'une baisse du taux d'hémoglobine impose un hémogramme qui permettra alors d'orienter le diagnostic.

Paramètres hématologiques

Trois paramètres hématologiques permettent de définir et de classer une anémie (voir valeurs normales hématologiques tableau 26.1).

Le volume globulaire moyen (VGM). — C'est le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies/L. Il va permettre de distinguer les anémies microcytaires des anémies normo- ou macrocytaires.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). — C'est le rapport entre le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. Il met en évidence une hypo-

chromie, anomalie ayant la même signification que la microcytose mais d'apparition plus tardive.

Le taux de réticulocytes. — Le taux de réticulocytes (jeunes hématies identifiables dans le sang pendant environ 24 heures) permet de définir l'origine de l'anémie. Un taux supérieur à la normale témoigne d'une augmentation de l'érythropoïèse pour compenser une perte périphérique sanguine. L'anémie est, dans ce cas, d'origine périphérique et est dite régénérative. Si le taux de réticulocytes est bas, l'anémie est d'origine centrale et provient d'une anomalie de la synthèse des érythroblastes (précurseurs des hématies). L'anémie est alors dite arégénérative (Charpentier, 1996).

Tableau 26.1. Valeurs normales hématologiques.

Hémoglobine (g/dL) Homme : 13-18 Femme : 12-16 Nouveau-né : 16,5-21,5 Enfant de 1 an : 11-13 Enfant de 10 ans : 12-14,5	Hématocrite (%) Homme : 40-52 Femme : 37-46 Nouveau-né : 44-64 Enfant de 10 ans : 37-45
Ferritinémie (mg/L) Homme : 60-300 Femme : 30-150 Enfant : 15-80	Fer sérique ou sidérémie (mg/L) Adulte : 0,6-1,9 Enfant : 0,5-1,5 (mg × 17,9 = μmol)
Transferrinémie totale 2,4- 4,8 g/L	Coefficient de saturation en fer de la transferrine 0,15 à 0,4
VGM (μm³) Adulte : 85-95 Nouveau-né : 100-128 Enfant de 1 an : 70-86 Enfant de 10 ans : 77-91	CCMH (g/dL) Adulte : 320-360 Nouveau-né : 300-340 Enfant de 1 an : 280-330 Enfant de 10 ans : 280-330
Réticulocytes (/mL) Adulte : 25 000-75 000 Nouveau-né : 250 000	

Schéma général des principales causes des anémies

Voir tableau 26.2.

ANÉMIES PAR CARENCE MARTIALE

GÉNÉRALITÉS

Les anémies par carence martiale sont les plus fréquentes des anémies. Il s'agit d'anémies microcytaires hyposidérémiques dont l'origine chez l'adulte est le plus fréquemment liée à des saignements chroniques.

Le fer, principal acteur de l'anémie par carence martiale, se trouve en quantité insuffisante dans l'organisme et devra faire l'objet d'une supplémentation jusqu'à correction complète des signes hématologiques.

Tableau 26.2. Principales causes des anémies.

Anémie Hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme — Hémoglobine < 12 g/dL chez la femme		
↓	↓	↓
VGM ↓ Anémie microcytaire – carence en fer – état inflammatoire – troubles de la synthèse de l'hémoglobine – tumeurs, etc.	VGM = Anémie normocytaire – hémorragie aiguë – hémolyse – insuffisance rénale, etc.	VGM ↑ Anémie macrocytaire – carence en folates – carence en vitamine B ₁₂ – déficit héréditaire de la synthèse de l'ADN – terrain hypothyroïdique – alcoolisme chronique, etc.
↓	↓	↓
Taux de réticulocytes élevé → anémie régénérative Taux de réticulocytes bas → anémie arégénérative		

Rappels sur le fer

Une alimentation normale apporte quotidiennement une quantité suffisante de fer permettant de couvrir les pertes quotidiennes. Les aliments ont une composition variable en fer (tableau 26.3) (Tacco, 1998).

Tableau 26.3. Exemple de teneur en fer d'aliments.

	Teneur en fer (en mg) pour 100 g
Boudin noir cuit	22
Viande de pigeon rôti	20
Foie de volaille cuit	10,4
Cœur de bœuf cuit	7,3
Haricot blanc sec	7
Jaune d'œuf cru	5,5
Amande	4,2

► Besoins en fer

Les besoins quotidiens en fer sont d'environ 1 mg chez l'homme et de 2 mg chez la femme (Valdiguie, 1993). Certaines personnes ont des besoins en fer plus importants (femmes enceintes, nourrissons). Concernant le nourrisson, une introduction précoce d'une alimentation équilibrée permet d'éviter une supplémentation préventive.

► Fer dans l'organisme

La quantité totale de fer contenu dans l'organisme est comprise entre 4 et 5 g. Il se trouve dans les composés héminiques (hémoglobine, myoglobine, cytochromes) à l'état ferreux (Fe²⁺) et dans les composés non héminiques (transferrine : transport du fer, ferritine : réserve en fer) à l'état ferrique (Fe³⁺) (Najean, 1991).

L'organisme n'absorbe que la quantité de fer dont il a besoin. Certains facteurs peuvent influencer son absorption. Ainsi les tanins, les phytates et le calcium diminuent son absorption. À l'inverse, l'alcool l'augmente. L'adjonc-

tion de vitamine C n'aurait pas d'influence démontrée sur l'absorption de fer chez les personnes dont la fonction de sécrétion gastrique est normale (Leporrier, 1993).

Un fois absorbé, le fer est pris en charge par la transferrine qui assure alors son transport physiologique. Une partie du fer servira à l'érythropoïèse afin qu'il puisse être incorporé à l'hémoglobine. L'autre partie sera stockée dans les réserves (ferritine et hémosidérine) (Tacco, 1998 ; Bernard, 1996).

► Cycle du fer dans l'organisme

Les mouvements du fer à l'intérieur de l'organisme sont représentés dans la figure 26.1.

Physiopathologie, diagnostic, clinique

Le fer est un constituant majeur de l'hème. Toute carence en fer bloque l'érythropoïèse. L'anémie qui en découle est donc le plus souvent arégénérative (Dreyfus, 1993 ; Leporrier, 1993 ; Boasson, 1993 ; Hillman, 1998).

L'anémie par carence martiale est une anémie microcytaire hypochrome hyposidérémique. Elle n'apparaît pas d'emblée. Une carence martiale s'installe progressivement. Le taux de ferritine diminue, les réserves en fer diminuant progressivement, ce qui provoque une augmentation de la transferrine (premier signe à apparaître). Le fer sérique diminue. Apparaît ensuite une microcytose du fait de l'atteinte de l'érythropoïèse. En dernier lieu, une anémie hypochrome, microcytaire franche est observée.

Devant la constatation d'une CCMH et d'un VGM bas, le dosage du fer sérique et de la ferritine oriente vers un diagnostic de carence martiale si ces deux derniers paramètres sont en dessous des valeurs normales. Cependant, le test le mieux adapté rendant compte d'une carence martiale est le dosage de la ferritine. Il s'agit du test le plus sensible et le plus spécifique (RMO 52).

Remarque. — Les anémies inflammatoires constituent un autre type d'anémies hyposidérémiques. Leur physiopathologie ne relève pas du même mécanisme que les anémies par carence martiale. La transferrine est abaissée, la ferritine normale ou augmentée. De plus, bien qu'hyposi-

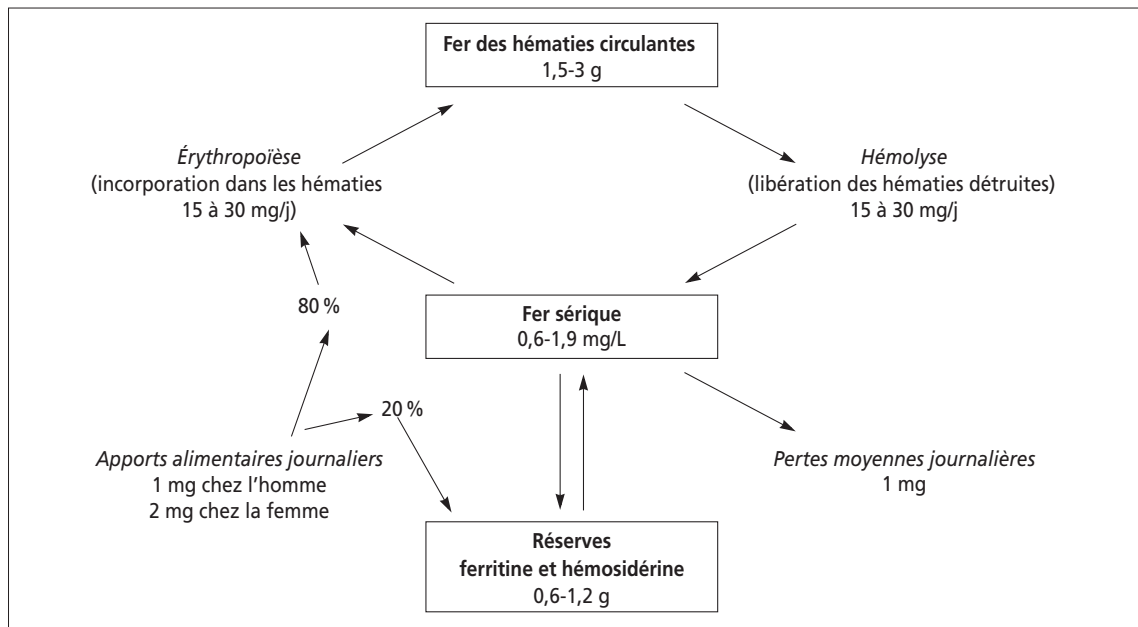


Figure 26.1. Cycle du fer dans l'organisme

dérémyques, elles ne sont pas sensibles à un traitement par fer oral (Najean, 1991). Il est donc inutile de traiter par des sels ferreux une anémie inflammatoire hyposidérémique, car les réserves en fer sont pleines mais non utilisables. Certaines études ont montré cependant que la voie parentérale pouvait avoir un intérêt dans le traitement de l'anémie inflammatoire (Tacco, 1998).

Les signes cliniques d'une anémie par carence martiale n'apparaissent que lorsque l'anémie est importante. On distingue les signes liés à la carence martiale pure : fissures des commissures labiales, altération des ongles, cheveux secs, dysphagie et les signes liés à l'anémie : pâleur, peau sèche, essoufflement, tachycardie (Leporrier, 1993). Parmi les causes, les pertes sanguines sont les causes principales des carences martiales. Sont distinguées :

- les hémorragies génitales chez la femme : ménorragie, polyménorrhée, etc. ;
- les hémorragies digestives : ulcère gastro-intestinal, cancer gastrique, hernie hiatale, hémorroïdes, etc. ;
- les autres causes hémorragiques : angiomatose, prises de sang répétées, etc. ;
- les pertes excessives : hémossidérinurie des hémolyses intravasculaires prolongées, etc. ;
- les carences d'apport : chlorose, régime purement lacto-glucidique, etc. ;
- les carences d'absorption : gastrectomie, résection du grêle, etc. (Tacco, 1998).

Médicaments à base de fer

Le fer médicament s'administre par voie orale ou parentérale (intraveineuse). La voie orale est la plus fréquemment utilisée.

► Formes orales

Les formes orales sont à base de sels ferreux. Le fer se trouve à l'état bivalent (fer ferreux = Fe^{2+}). Plusieurs préparations sont disponibles en France. Les sels ferreux peuvent être sous forme sulfate, ascorbate, fumarate, succinate ou gluconate. Leur absorption intestinale est sensiblement la même (Leporrier, 1993). Le fer oral est employé seul ou associé à d'autres composés : acide folique, vitamine C, autres vitamines (tableau 26.4).

► Formes parentérales

Le fer utilisé par voie parentérale se trouve sous forme de complexe et s'y trouve à l'état trivalent (fer ferrique = Fe^{3+}). Une forme est disponible par voie IV.

• Voie IV

Vénofer est un complexe constitué de noyaux d'hydroxyde ferrique entourés de molécules de saccharose. Il est dosé à 100 mg/5 mL de fer ferrique. Il est réservé aux hôpitaux pour la première injection, ce médicament est ensuite rétrocédable aux patients ambulatoires. L'utilisation de *Vénofer* est réservée au traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré, et en situation préopératoire dans le cadre d'un programme de don de sang autologue en cas d'anémie modérée (en association avec l'érythropoïétine).

► Éléments de pharmacocinétique

• Voie orale

Le sel de référence est le sulfate. Les autres sels disponibles ne paraissent pas avoir une meilleure absorption que ce der-

Tableau 26.4. Médicaments à base de fer (voie orale) utilisés dans le traitement des anémies par carence martiale (anonyme, 2007).

Sels de fer	Spécialités	Formes (fer métal)	Formes
ascorbate ferreux	<i>Ascofer</i>	33 mg	Gélule
ferédétate de sodium	<i>Ferrostrane</i>	34 mg/c. à c.	Sirop
fumarate ferreux	<i>Fumafer</i>	66 mg	Comprimé pelliculé
fumarate ferreux	<i>Fumafer</i>	33 mg/c. dose	Poudre orale
gluconate ferreux (+ manganèse) (+ cuivre)	<i>Tot'Héma</i>	50 mg (1,33 mg) (0,70 mg)	Ampoule buvable
sulfate ferreux (+ acide ascorbique)	<i>Féro-Grad</i>	105 mg (500 mg)	Comprimé enrobé
sulfate ferreux (+ acide ascorbique)	<i>Timoferol</i>	50 mg (30 mg)	Gélule
sulfate ferreux sesquihydraté	<i>Tardyféron</i>	80 mg	Comprimé enrobé
sulfate ferreux sesquihydraté (+ acide folique)	<i>Tardyféron B9</i>	50 mg (350 µg)	Comprimé enrobé

nier (Najean, 1991). L'absorption digestive du fer médicament, comme celle du fer alimentaire, est très médiocre (10 à 20 %) et varie en fonction du bol alimentaire et de certaines pathologies. Les sels ferreux sont mieux absorbés que les sels ferriques. À l'intérieur du compartiment sanguin, le fer est pris en charge par la transferrine, pour être distribué au niveau des réserves de fer et sur les lieux de l'érythropoïèse (Tacco, 1998 ; Anonyme, 1991).

• Voie parentérale

La concentration du fer-saccharose (*Vénofer*) maximale obtenue 10 min après une injection s'élève à environ 538 µmol/L (après injection d'une dose de 100 mg de fer trivalent à des volontaires sains). Le fer a une demi-vie d'environ 6 heures. Après 24 heures, le fer sérique a retrouvé sa valeur d'avant l'injection (Danielson, 1996).

STRATÉGIE. CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUES

Généralités

Le traitement de la cause doit être, autant que possible, effectué avant de débiter un traitement. Le traitement préventif systématique ne doit être entrepris qu'en cas de carences réelles. Aucune étude rigoureuse n'a montré clairement un bénéfice de la voie parentérale (voie IV) par rapport à la voie orale, en terme de rapidité de correction de l'anémie (Tacco, 1998 ; RMO 52 ; Anonyme, 1991).

De plus, les risques d'apparition d'effets indésirables avec la voie parentérale ne sont pas négligeables.

La voie parentérale doit être réservée en cas de contre-indication ou d'inefficacité de la voie orale, en cas de traitement oral mal suivi, en cas d'intolérance digestive ou en cas de malabsorption digestive des sels de fer ferreux.

Tableau 26.5. Stratégie dans le traitement de l'anémie par carence martiale.

Anémie par carence martiale	
Voie orale possible	Voie orale impossible – voie orale contre-indiquée – voie orale inefficace – intolérance digestive – malabsorption digestive des sels ferreux – traitement oral mal suivi
↓	↓
Fer oral	Fer parentéral

Les formes parentérales ne doivent pas être administrées par voie orale (RMO52).

Terrains particuliers

► Femme enceinte

Au cours de la grossesse, une anémie vraie (à ne pas confondre avec l'anémie physiologique rencontrée pendant la grossesse) peut être retrouvée chez 10 à 20 % des femmes. Cette anémie est favorisée par la répétition des grossesses, des apports alimentaires déséquilibrés ou insuffisants et des carences martiales préexistantes.

L'anémie n'étant pas systématique chez l'ensemble des femmes enceintes, il est inutile d'entreprendre un traitement préventif si la carence en fer n'est pas réelle.

► Insuffisant rénal

L'anémie chez l'insuffisant rénal est souvent normochrome normocytaire (Hörl, 1996). De nombreux facteurs concourent à l'anémie : phénomène de dilution, perte de sang, hémolyse, insuffisance médullaire, facteurs carenciels et nutritionnels.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

L'administration parentérale de faibles doses de fer (20 mg d'élément fer par voie IV) chez les patients dialysés à chaque séance de dialyse permettrait une efficacité, une sécurité et une meilleure maîtrise des coûts dans la correction de l'anémie (Hörl, 1996).

Cependant (hormis la situation préopératoire) la seule forme disponible actuellement en France par voie veineuse est réservée aux patients en pré-dialyse, en dialyse péritonéale ou hémodialysés, pour lesquels une supplémentation en fer oral n'est pas possible (patient intolérant ou non répondeur).

► Prématuré

La cause de l'anémie est multifactorielle : taux d'érythropoïétine endogène bas, pertes sanguines dues aux prélèvements sanguins à des fins diagnostiques, hémodilution du fait de la croissance accélérée, taux d'érythropoïétine plus bas que chez l'adulte.

► Transfusion autologue, pathologies inflammatoires

D'autres terrains sont susceptibles d'être pris en charge par un traitement par le fer.

Dans certaines pathologies inflammatoires, comme l'arthrite juvénile et la maladie de Crohn, une anémie est fréquemment rencontrée (le fer parentéral a montré une efficacité, selon certains auteurs).

Concernant les situations préopératoires, les personnes bénéficiant d'un programme de don de sang autologue peuvent bénéficier d'un traitement de fer par voie veineuse lorsque les réserves de fer sont insuffisantes pour compenser la perte de fer attendu et à condition qu'une anémie modérée préexiste. Dans ce cas, l'hémoglobine doit être comprise entre 9 et 11 g/100 mL. La ferritinémie quant à elle doit être inférieure à 150 µg/L. Le traitement doit associer de l'érythropoïétine. Pour tenir compte du temps nécessaire à l'érythropoïèse, le traitement doit débuter quinze jours avant la première soustraction sanguine.

► Remarques

Chez ces terrains particuliers l'association fer/érythropoïétine recombinante (époétine) est très fréquente (dialysé, prématuré, patient bénéficiant de transfusion autologue). Dans certains cas, cette supplémentation permet d'éviter le recours à la transfusion hétérologue et, par conséquent, les risques potentiels de transmissions d'agents infectieux.

Trois spécialités ayant comme principe actif l'époétine sont disponibles en France : *Eprex* (époétine alpha) et *Néorecormon* (époétine bêta) et *Aranesp* (darbepoétin alpha). Elles ont toutes les trois l'indication dans l'anémie liée à une insuffisance rénale chronique (Anonyme, 2004) chez les adultes et les enfants hémodialysés, chez les patients adultes en dialyse péritonéale et ceux en insuffisance rénale, non encore dialysés (voir chapitre 57 « Traitement de l'insuffisance rénale »). Les recommandations pour la prise en charge des anémies chez des patients en insuffisance rénale chronique ont été révisées en 2004 (Anonyme, 2004).

Les érythropoïétines sont indiquées dans le domaine de la cancérologie (voir partie 9, « Cancérologie ») et les pro-

grammes de transfusion autologue différés pour augmenter le don de sang.

Néorecormon possède l'indication dans la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré d'un poids de naissance compris entre 750 g et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.

Eprex peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, le produit doit être administré uniquement par voie intraveineuse.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de la carence martiale consiste à restaurer le stock normal de fer de l'organisme.

Avant toute démarche thérapeutique par le fer, une démarche étiologique préliminaire doit être mise en œuvre afin de déterminer les origines de la carence martiale. Celle-ci conditionne l'efficacité du traitement. Dans certains cas, elle s'avère très difficile (cancer en particulier).

Optimisation posologique

La prescription doit tenir compte de la différence entre la teneur en « fer métal » ou « fer élément » et la teneur en « sels de fer » (voie orale) ou « fer complexe » (voie parentérale) des médicaments.

► Posologies et plan de prises

• Voie orale

Des posologies journalières inférieures à 100 mg de fer métal semblent inefficaces. À l'opposé, des doses quotidiennes supérieures à 300 mg par jour sont inutiles. Le fer en excès est en effet éliminé et donc non absorbé (Fiere, 1986 ; Anonyme, 1991).

Traitement curatif. — La posologie habituelle chez l'adulte est de 100 à 200 mg de fer métal par jour. Chez l'enfant et le nourrisson de plus d'un mois, les posologies usuelles sont de 6 à 10 mg/kg/j de fer élément.

Traitement préventif. — Chez certaines femmes enceintes, un apport de 50 à 100 mg de fer métal par jour pendant les deux derniers mois de la grossesse peut être utile. L'administration de fer oral doit être quotidienne et fractionnée dans la journée. Pour une meilleure absorption, la prise doit être préprandiale (Anonyme, 1991).

Même si la correction de l'anémie est précoce (environ 1 mois), le traitement doit être poursuivi plusieurs mois pour être efficace. Trois à 6 mois sont nécessaires pour restaurer entièrement les réserves en fer.

• Voie intraveineuse Vénofér

Il est possible de commencer d'abord par un traitement martial oral et de ne considérer la substitution de fer par voie parentérale que si l'on n'obtient pas un approvisionnement suffisant en fer par voie orale. De plus, la substitution orale en fer entraîne fréquemment des effets indésirables gastro-intestinaux. L'intolérance ou l'absence d'effet du traitement

oral en fer constituent la première indication pour un traitement de fer intraveineux. En présence de valeurs basses d'hémoglobine < 10 g/dL, on préférera une substitution en fer parentérale à la substitution orale (Schaefer, 2007).

Chez l'adulte

Anémie de l'insuffisant rénal chronique. — Chez les patients ayant un taux de ferritine inférieur à 100 µg/L, une saturation de la transferrine inférieure à 20 % (et qu'un sel de fer oral s'avère intolérant ou insuffisant) et en cas de traitement par érythropoïétine (lorsque les réserves en fer sont insuffisantes pour assurer une réponse érythropoïétique suffisante) :

- la posologie d'induction recommandée est de 2 à 4 mg/kg de fer par semaine pendant 4 à 12 semaines selon l'importance du déficit à combler ;
- le traitement d'entretien comprendra l'administration d'une à deux ampoules par mois.

L'évolution des réserves doit être contrôlée régulièrement (ferritinémie, taux de saturation de la transferrine).

Programme préopératoire de don de sang autologue avec érythropoïétine. — Dans le cas d'une ferritinémie inférieure à 150 µg/L, la posologie recommandée est de 2 à 3 mg/kg par semaine pendant 5 semaines (sans dépasser 15 mg/kg). Il est nécessaire de débiter le traitement 15 jours avant la première soustraction sanguine.

Chez l'enfant. — La dose recommandée est de 3 mg de fer métal/kg/j 2 à 3 fois par semaine en fonction du taux d'hémoglobine.

L'injection est faite par voie IV stricte. Le produit est administré en perfusion, en injection IV ou en injection dans le circuit sanguin extracorporel pendant une séance d'hémodialyse.

Avant toute administration du produit, une dose test doit être réalisée afin d'éviter toute réaction anaphylactique.

► Adaptation posologique

L'administration thérapeutique de sels de fer ne donne pas lieu à une adaptation posologique en fonction du taux plasmatique de fer. Une adaptation peut être nécessaire en cas d'interactions médicamenteuses.

• Voie orale

Les interactions des sels de fer utilisés par voie orale avec d'autres médicaments proviennent le plus souvent de la formation de complexes, inhibant ainsi l'absorption d'un des deux médicaments.

Les médicaments dont l'absorption peut être modifiée par le fer sont :

- les cyclines : formation de complexes avec le sel ferreux provoquant une baisse de l'absorption intestinale des cyclines ;
- les fluoroquinolones (ciprofloxacine) : même phénomène qu'avec les cyclines, formation de complexes provoquant une réduction de l'absorption des quinolones ;
- les diphosphonates, la D-pénicillamine, la thyroxine : réduction de leur absorption ;

- la méthylidopa : baisse de l'absorption de la méthylidopa par chélation intestinale (Anonyme, 1994).

Les médicaments susceptibles de réduire l'absorption du fer sont représentés essentiellement par les topiques gastro-intestinaux (sels de magnésium, d'aluminium et de calcium).

Afin d'éviter ces interactions, l'administration des sels ferreux avec ces médicaments doit être espacée d'au moins 2 heures.

À l'arrêt du traitement ferreux, il est nécessaire de s'assurer qu'il n'y a aucun risque de toxicité de certains médicaments dont l'absorption était réduite initialement par le fer (D-pénicillamine).

• Voie injectable

Chez les patients traités préalablement par le fer oral, ce traitement *per os* devra être interrompu 24 heures avant la première injection.

Vénofer. — Pour éviter tout surdosage, il ne doit être utilisé que si l'indication a été confirmée par des analyses de laboratoire appropriées. La durée d'administration ne doit pas excéder le temps de restauration des réserves de fer.

Surveillance du traitement

Quelques jours après le début du traitement, une poussée érythrocytaire est observée. La correction des paramètres hématologiques s'effectue progressivement. Le taux d'hémoglobine remonte vers des valeurs normales au bout d'un mois environ (Fiere, 1986).

En cas d'inefficacité (si le taux reste inchangé sous traitement), il est nécessaire de réévaluer le traitement (généralement en cas de cause non curable, de diagnostic incorrect, d'inefficacité de la voie orale, de malabsorption).

Dans tous les cas, le traitement doit être poursuivi plusieurs mois pour permettre une recharge des réserves de fer de l'organisme. Si, après correction de l'anémie, la cause n'est pas supprimée, le traitement devra être poursuivi indéfiniment.

Un examen hématologique au bout d'un mois environ doit être effectué afin de contrôler l'efficacité du traitement sur la correction de l'anémie (taux d'hémoglobine, VGM). Au bout de 3 mois, un autre examen permettra d'apprécier la restauration des réserves de fer (dosage de la ferritine, accessoirement dosage du fer sérique, saturation de la transferrine).

Les préparations injectables à base de fer peuvent aggraver les infections (surtout chez l'enfant).

Prévention de l'iatropathologie

► Prévention des risques majeurs

• Contre-indications

Par voie orale

La contre-indication de l'ensemble des sels de fer est la surcharge martiale, notamment en cas d'anémie normo- ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire,

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

anémie par insuffisance médullaire. Il n'y a aucune contre-indication spécifique des différents sels disponibles (ascorbate, sulfate, fumarate, chlorure, ferédétate, succinate, gluconate).

Par voie parentérale

Par voie IV, *Vénofer* est contre-indiqué : en cas de surcharge martiale ou de troubles de l'utilisation du fer (hémochromatose, hémolyse), en cas d'hypersensibilité aux complexes mono- ou disaccharidiques du fer, en cas d'éthylisme chronique.

• Interactions médicamenteuses

L'association du fer ferreux (*per os*) avec le fer par voie parentérale (*Vénofer*) est une « association déconseillée » en raison du risque de lipothymie, voire d'un choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la transferrine.

► Prévention des effets indésirables

• Voie orale

Les effets indésirables liés à l'administration de sels de fer sont davantage causés par la quantité de fer ingéré que par le type de sels utilisés. Les effets indésirables sont les mêmes, quel que soit le type de sels ferreux administré. Ils proviennent surtout d'un effet local digestif (à la fois buccal et gastro-intestinal).

Troubles digestifs. — La tolérance digestive des sels de fer est généralement bonne, sauf pour des doses supérieures à 200 mg de fer métal par jour (Leporrier, 1993). Les préparations à base de fer peuvent être à l'origine de brûlures gastriques, de troubles du transit (constipation, diarrhée), d'états nauséux.

QUE FAIRE ? Les problèmes de tolérance digestive peuvent être atténués en administrant les doses de sels ferreux au cours des repas. Cependant, il faut savoir que l'absorption du fer peut alors être réduite (sels de fer mieux absorbés à distance des repas). Une augmentation de la posologie peut donc être nécessaire en cas de prise avec les aliments.

Coloration noire des selles

QUE FAIRE ? Cet effet constant ne peut être corrigé. Il diminue à l'arrêt du traitement. Même si ce signe est traumatisant pour le patient, une information préalable par le médecin et/ou le pharmacien doit le rassurer.

Noircissement des dents. — Le contact des solutions buvables de fer est à l'origine d'un noircissement des dents lorsque le liquide reste trop longtemps en contact avec la cavité buccale. Cet effet n'est pas observé avec les formes sèches.

QUE FAIRE ? Cet effet peut être évité par l'utilisation d'une paille (minimise le contact direct du liquide avec les dents).

Réactions allergiques. — Elles sont peu fréquentes.

QUE FAIRE ? Ces effets sont rares et non prévisibles. En cas de réaction allergique, le patient devra être dirigé vers un médecin qui décidera d'arrêter ou de modifier le traitement.

Ulcérations œsophagiennes. — Des cas ont été mis en évidence avec les formes solides de sels ferreux (anonyme, 1990).

QUE FAIRE ? Il faut recommander aux patients de prendre les formes solides, debout ou assis, avec un grand verre d'eau, et ne pas s'allonger aussitôt après (recommandation générale pour l'administration des formes solides).

Une instauration de doses progressives de sels de fer, ainsi que le fractionnement au cours de la journée peuvent atténuer la fréquence et l'importance des effets indésirables.

• Voie parentérale

Le choix du complexe de fer utilisé conditionne la tolérance de la préparation. Certains complexes sont mieux tolérés que d'autres. Ainsi, le complexe disponible en France est mieux toléré que les complexes à base de fer-dextran (non commercialisés en France).

Voie parentérale

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

QUE FAIRE ? En cas de réaction allergique modérée, des antihistaminiques doivent être administrés. En cas de réaction anaphylactique plus grave, l'administration du fer doit être interrompue. De l'adrénaline doit être administrée immédiatement avec, si nécessaire, des antihistaminiques et des corticoïdes. Des moyens de réanimation doivent être mis en place.

Injection paraveineuse accidentelle

QUE FAIRE ? Si l'aiguille est encore en place, rincer avec une petite quantité de NaCl 0,9 %. Pour accélérer l'élimination du fer, appliquer localement un gel ou une crème à base de mucopolysaccharides en prenant soin d'éviter tout massage pour ne pas causer une diffusion plus grande du fer.

Autres. — Paresthésie, troubles digestifs (goût métallique, nausées, vomissements), douleurs musculaires, fièvre, maux de tête, hypotension, bouffées de chaleur, œdèmes, enflures des mains et des pieds, phlébites et spasmes veineux au site d'injection.

Conseils au patient

Les conseils destinés aux patients devront surtout porter sur les moyens simples d'éviter certains effets indésirables gênants, parfois graves. Pharmaciens et médecins doivent donc assurer leur devoir en termes de conseils médicaux et pharmaceutiques.

Le traitement de la carence martiale est un traitement long, s'étalant sur plusieurs mois. Il est important d'insister auprès du patient sur le fait que la guérison de l'anémie ne pourra s'effectuer que si l'observance du traitement est rigoureuse.

L'ingestion de sels de fer accidentelle peut provoquer de graves intoxications chez les enfants. Il est donc important de sensibiliser les patients à ce genre d'accident.

Les formes orales liquides de fer peuvent provoquer un noircissement des dents. Il est recommandé de ne pas garder trop longtemps le liquide dans la bouche.

Il faut tenir compte de la présence de saccharose dans certaines spécialités chez les patients diabétiques ou chez les patients bénéficiant d'un régime hypoglycémique (*Fumafer*). Du fait de la présence de vitamine C associée au sel ferreux dans certaines spécialités, il est conseillé de les prendre le matin ou avant le déjeuner.

Il est nécessaire de mettre en garde les gros consommateurs de thé, car celui-ci fait baisser l'absorption du fer.

ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES

GÉNÉRALITÉS

La mégaloblastose résulte d'un défaut de synthèse de l'ADN et provient le plus souvent d'une carence ou d'un défaut d'utilisation de la vitamine B₁₂ (cobalamines) et/ou des folates (vitamine B₉) (Anonyme, 1982; Casassus, 1995; Chanarin, 1997; Hoffbrand, 1997; Swain, 1997; Varet, 1996; Zittoun, 1993; Zittoun, 1998).

Rappels sur les folates et les cobalamines

Les folates et les cobalamines, qui ont une fonction de coenzyme, servent à transporter des radicaux monocarbo- nés, méthylène, formyl, méthyl, etc. Les folates (physiolo- giquement actifs) sont des dérivés réduits de l'acide folique (forme non physiologique mais utilisée en thérapeutique). Les cobalamines (actives physiologiquement) sont des dérivés labiles, alors que l'hydroxocobalamine et la cy- nocobalamine sont des formes stables qui sont utilisées en thérapeutique.

► Folates

Les carences en folates représentent le déficit vitaminique le plus répandu parmi les populations occidentales (Debrix, 1993). Les réserves en folates de l'organisme sont localisées surtout au niveau du foie. Les besoins quotidiens sont estimés à 200 µg environ. L'acide folinique est un dérivé réduit de l'acide folique. Les folates alimen- taires sont scindés dans le jéjunum en monoglutamate. Les folates subissent un cycle entéro-hépatique important (Anonyme, 1996a; 1996b).

L'acide folique subit deux réductions successives dans l'organisme, aboutissant à la formation d'acide dihydrofo- lique puis tétrahydrofolique (THF). Ces réductions sont catalysées par la déhydrofolate réductase dont l'activité enzymatique peut être inhibée par des antagonistes des folates (méthotrexate, pyriméthamine, triméthoprim). Le THF a la capacité de fixer des unités monocarbo- nés et don- ner naissance à différents dérivés réduits nécessaires à un grand nombre de réactions métaboliques (Debrix, 1993).

► Cobalamines

Les cobalamines alimentaires (présentes dans la viande, les aliments contenant des protéines animales) sont libérées des protéines par l'acidité gastrique et la pepsine. Elles se com- binent au facteur intrinsèque de Castle (FI). Cette glycopro-

téine est produite par les cellules fundiques de l'estomac. Le complexe B₁₂-FI se fixe sur des récepteurs spécifiques pré- sents au niveau de l'iléon distal. La vitamine B₁₂ absorbée passe dans le sang porte, en se liant à une protéine spéci- fique : la transcobalamine II. Cette protéine achemine la vitamine B₁₂ à la moelle osseuse et aux autres tissus à renou- vellement rapide. Dans la cellule, la vitamine B₁₂ est conver- tie en formes actives (Anonyme, 1996c; Bermond, 1989).

Les réserves de l'organisme en cobalamines sont élevées, de l'ordre de 2 à 3 mg. Elles sont localisées essentielle- ment dans le foie et sont suffisantes pour 3 ou 4 ans. Les besoins quotidiens sont estimés à 1 ou 2 µg. Les cobala- mines ont comme les folates, une circulation entéro-hépa- tique importante. Le taux sérique de vitamine B₁₂ est de 200 à 500 ng/L.

Physiopathologie, diagnostic, clinique

Les anémies mégaloblastiques proviennent d'une anomalie de la division cellulaire par l'altération de la biosynthèse de l'ADN, en raison du rôle direct des folates et indirect de la vitamine B₁₂ dans cette biosynthèse. Il en résulte des érythroblastes de trop grande taille et un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Il s'agit d'anémies carentielles, qui sont généralement aisément curables.

Les anémies mégaloblastiques sont des anémies macrocy- taires caractérisées par un VGM > 110 µ³ chez l'adulte et le plus souvent normochromes. Elles sont arégénératives, le taux de réticulocytes étant normal ou abaissé.

Les causes des carences en folates et en vitamine B₁₂ sont diverses :

► Causes des carences en vitamine B₁₂

- carences d'apport (végétariens stricts);
- carences par malabsorption :
 - *d'origine gastrique* : maladie de Biermer (pathologie la plus fréquente), gastrectomie partielle ou totale, atrophie (cirrhose). Le test de Schilling (qui juge la capacité de l'iléon à absorber la vitamine B₁₂) est cor- rigé par l'ajout du facteur intrinsèque de Castle,
 - *d'origine intestinale* : maladies inflammatoires telles que maladie de Crohn, pancréatites, etc. Dans ce cas, le test de Schilling n'est pas corrigé par l'ajout du fac- teur intrinsèque de Castle.

Étant donné les réserves de l'organisme, les carences s'installent sur plusieurs années.

► Causes des carences en folates

- carences d'apport : malnutrition, régime déséquilibré (sans légumes verts, fruits, laitages);
- carence du fait d'un alcoolisme et/ou d'une hépatopathie;
- carence par malabsorption : maladie cœliaque, résec- tion jéjunale, ablation du grêle;
- carence par excès d'utilisation ou de pertes :
 - physiologiques (grossesse, allaitement, prématurité),
 - pathologiques (affections hématologiques, anémies hémolytiques, maladies inflammatoires, dialyse);
- carences aiguës en folates.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

► Carences provoquées par les médicaments

Certains médicaments peuvent intervenir à diverses étapes du métabolisme des vitamines (dans les conditions physiologiques). Certains médicaments vont entraîner une diminution de l'absorption des vitamines, d'autres perturbent l'utilisation des vitamines par blocage de la transformation en forme active. Enfin, certains augmentent l'excrétion ou le catabolisme des vitamines (Lemoine, 1989) (tableau 26.6).

Tableau 26.6. Liste limitative de médicaments susceptibles de réduire les taux de vitamine B₁₂ et/ou des folates.

Médicaments	Réductions des taux de :
antituberculeux (cyclosérine, para-amino-salicylate de sodium)	Folates et vitamine B ₁₂
biguanides	Vitamine B ₁₂
cholestyramine	Vitamine B ₁₂
cimétidine	Vitamine B ₁₂
colchicine	Vitamine B ₁₂
contraceptifs hormonaux oraux	Folates et vitamine B ₁₂
protoxyde d'azote	Folates et vitamine B ₁₂
sulfasalazine	Folates
traitements anticonvulsivants	Folates
triamtérène	Folates

Le diagnostic s'effectue par l'examen du myélogramme et le dosage des vitamines (vitamines B₉ et B₁₂) dans le plasma.

L'anémie s'accompagne de ses conséquences cliniques habituelles et d'installation progressive. Le défaut de synthèse de l'ADN, pouvant s'étendre à d'autres tissus à renouvellement rapide, peut provoquer une atrophie des muqueuses digestives, génitales et urinaires.

Remarque. — Il existe des symptômes propres aux carences en vitamine B₁₂. La carence est responsable d'une neuropathie progressive affectant les nerfs sensitifs périphériques et les cordons postérieurs et latéraux de la moelle épinière. Cette neuropathie affecte surtout les membres inférieurs entraînant une difficulté à la marche (Zittoun, 1993).

Médicaments à base de vitamine B₁₂ et de folates

► Vitamine B₁₂

La vitamine B₁₂ est la cyanocobalamine. Toutefois, le terme vitamine B₁₂ est parfois utilisé pour désigner le groupe des cobalamines ayant une activité biologique (cyanocobalamine, hydroxocobalamine, méthylcobalamine ou mécobalamine et adénosylcobalamine ou cobamide). La vitamine B₁₂ est constituée d'un nucléotide

et d'un noyau tétrapyrrolique, au centre duquel se trouve un atome de cobalt. Cet atome est relié, d'une part à un azote et, d'autre part, à un radical variable constitué d'un groupement cyanique donnant ainsi la cyanocobalamine, ou d'un groupement hydroxyl donnant l'hydroxocobalamine (Bermond, 1989).

La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine sont toutes les deux utilisées en thérapeutique (tableau 26.7). Avant mars 1998, les spécialités fortement dosées en hydroxocobalamine étaient commercialisées en France comme antituberculeux. Depuis, dans le cadre de la réévaluation de certaines spécialités pharmaceutiques par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, ces médicaments sont maintenant utilisés dans les déficits prouvés en vitamine B₁₂ par défaut d'absorption.

L'hydroxocobalamine peut être utilisée à forte dose (70 mg/kg par voie IV stricte, à répéter 1 à 2 fois, en complément d'une ventilation en oxygène pur) comme antidote dans les intoxications cyanhydriques aiguës (*Cyano-kit* dosé à 2,5 g d'hydroxocobalamine).

Per os, la vitamine B₁₂ est absorbée au niveau de l'intestin par deux mécanismes : un mécanisme passif quand les quantités sont très importantes et un mécanisme actif qui permet l'absorption de doses physiologiques par l'intermédiaire du facteur intrinsèque. L'excrétion est biliaire et urinaire. Après une injection IM, le pic sérique est atteint après une heure. Une large proportion est excrétée dans les urines après 24 heures (55 % pour une dose injectée de 100 µg de cyanocobalamine) (Bermond, 1989 ; Anonyme, 1996c).

► Acide folinique

L'acide folinique est commercialisé sous forme de folinate de calcium. L'acide folinique ou leucovorine (ou *Citrovorum Factor*) est le métabolite actif de l'acide folique. L'acide L-folinique est l'isomère lévogyre de l'acide folinique, dont il constitue la forme biologiquement active. Cette forme est deux fois plus active que l'acide folinique sous forme racémique et permet donc de réduire de moitié les posologies en acide folinique (Debrix, 1993) (tableau 26.8).

Per os, la biodisponibilité du mélange racémique est supérieure à 90 %. Le pic sérique est situé 1 à 2 heures après administration orale et 40 min après administration parentérale. Seule la forme lévogyre est métabolisée. La demi-vie de l'isomère lévogyre est d'environ 30 min. Il est capturé par les tissus consommateurs de folates (Debrix, 1993).

► Acide folique (ou acide ptéroylmonoglutamique)

Il est commercialisé sous forme de comprimés à 5 mg (*Spéciafoldine*).

L'absorption de l'acide folique est rapide (15 à 30 min). Le pic sérique est observé environ 1 heure après son absorption. L'acide folique est métabolisé au niveau hépatique. Sa demi-vie est de 3 heures. Il diffuse dans tous les tissus et les liquides de l'organisme. Il est stocké au niveau du foie et se concentre dans le liquide céphalo-rachidien. Son élimination est urinaire.

Tableau 26.7. Médicaments à base de vitamine B₁₂ utilisés dans les anémies mégaloblastiques (Anonyme, 2007).

DCI	Noms de spécialités	Formes galéniques
cyanocobalamine (voie orale)	<i>Vitamine B₁₂ Gerda</i>	Comprimé à 250 µg
	<i>Vitamine B₁₂ Gerda</i>	Ampoule à 1 000 µg/4 mL
	<i>Vitamine B₁₂ Delagrangre</i>	Ampoule à 1 000 µg/2 mL
	<i>Vitamine B₁₂ Bayer</i>	Comprimé à 1 mg
cyanocobalamine (voie parentérale)	<i>Vitamine B₁₂ Aguettant</i>	Ampoule à 100 µg/mL et 1 000 µg/2 mL (forme également buvable)
	<i>Vitamine B₁₂ Delagrangre</i>	Ampoule à 1 000 µg/2 mL (forme également buvable)
	<i>Vitamine B₁₂ Gerda</i>	Ampoule à 1 000 µg/4 mL (forme également buvable)
	<i>Vitamine B₁₂ Lavoisier</i>	Ampoule à 1 000 µg/mL
cobamamide (voie orale)	<i>Cobanzyme</i>	Gélule à 1 mg
hydroxocobalamine (voie parentérale)	<i>Dodécavit</i>	Ampoule à 500 µg/mL

Tableau 26.8. Médicaments à base d'acide folinique.

Formes orales	<i>Folinoral</i> <i>Lederfoline</i> <i>Osfolate</i>	Gélule à 5 et 25 mg Comprimé à 5, 15 et 25 mg Gélule à 5 mg
Formes parentérales	<i>Elvorine (acide L-folinique)</i> <i>Folinate de calcium Aguettant</i> <i>Folinate de calcium Dakota</i> <i>Levofolinate de calcium Dakota</i>	Flacon à 25, 50, 100 et 175 mg Flacon de solution à 5/2 mL et de poudre à 50, 100, 200 et 350 mg Flacon de solution à 5 mg/2 mL, 25 mg/10 mL et de poudre à 50, 100, 200 et 350 mg Solution à 10 mg/mL et 25 mg/2,5 mL et poudre à 25, 50, 100 et 175 mg

Tableau 26.9. Stratégie dans le traitement de l'anémie mégaloblastique.

Anémie mégaloblastique			
Carence en folates		Carence mixte	Carence vitamine B ₁₂
↓	↓	↓	↓
voie orale possible*	voie orale impossible	folate	cyanocobalamine*** (orale**** ou IM) hydroxocobalamine*** (IM)
↓	↓	ET	↓
acide folique	acide folinique injectable	vitamine B ₁₂ **	

* L'acide folique est le médicament de choix (par rapport à l'acide folinique) du traitement des carences en folates d'origines carencielles, lorsque le mode d'administration par voie orale est possible. Le traitement de la carence en folate par l'acide folinique par voie injectable ne se justifie qu'en cas de malabsorption importante et en cas de nutrition parentérale totale. Il n'y a aucune justification de traiter une anémie par carence d'apport par de l'acide folinique oral. L'acide folinique oral doit être réservé au traitement des carences induites par les médicaments inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (pyriméthamine, méthotrexate) car dans ce cas, l'acide folique ne peut plus être métabolisé en acide folinique.

** La carence en vitamine B₁₂ provoque des troubles neurologiques importants. Lors d'une carence mixte (carence en folates et en vitamine B₁₂) ou une carence en vitamine B₁₂ mal diagnostiquée, l'administration isolée de folates laisserait évoluer les lésions neurologiques potentiellement graves et irréversibles (Anonyme, 1982; 1996c).

*** Bien qu'étant plus antigénique que la cyanocobalamine, l'hydroxocobalamine serait plus intéressante du fait de sa meilleure capacité à se fixer aux protéines plasmatiques. Elle permettrait donc d'envisager des administrations plus espacées qu'avec la cyanocobalamine (Anonyme, 1996c).

**** La voie orale est réservée en cas de carence d'apport (végétalien strict).

STRATÉGIES. CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUES

Généralités

Comme pour les anémies liées à une carence martiale, le traitement de l'anémie mégalo-blastique vise deux objectifs : corriger la carence et recharger les réserves. La recherche de la cause est indispensable afin de ne pas s'orienter vers un traitement purement symptomatique.

Le diagnostic doit être précis et donc nécessite obligatoirement des prélèvements sanguins qui permettront de qualifier le type d'anémie avant d'instaurer toute thérapeutique. En cas de carence isolée, il faut administrer la vitamine appropriée.

En cas de malabsorption, le traitement doit être administré par voie parentérale.

Terrains particuliers

Les carences chez la femme enceinte sont favorisées par la diminution des apports au cours de la grossesse (vomissements répétés, régimes), l'augmentation des besoins et les carences préexistantes.

Le traitement préventif semble justifié dans les populations souffrant de malnutrition. Au sein de ces populations, ce traitement peut réduire l'incidence de la prématurité.

Un apport systématique d'acide folique est recommandé chez la femme ayant eu un enfant porteur d'une anomalie de fermeture du tube neural (type spina-bifida) et chez les femmes sous traitement antiépileptique. Une supplémentation d'acide folique (5 mg/j) 1 mois avant la conception et 3 mois après, permet de réduire le risque de malformation (Lemoine, 1989).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

► Optimisation posologique

• Vitamine B₁₂

La vitamine B₁₂ est utilisée dans la majorité des cas par voie IM.

Voie orale (cyanocobalamine)

Le traitement oral par la vitamine B₁₂ est réservé au traitement de la carence d'apport en vitamine B₁₂ aux patients végétaliens stricts (ou en cas de traitement par les anticoagulants). L'utilisation orale de cyanocobalamine doit donc rester exceptionnelle. Dans l'anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B₁₂ chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans, la posologie de cyanocobalamine journalière recommandée est comprise, en traitement d'attaque, entre 250 à 1 000 µg/jour pendant 15 jours (à 1 mois), puis en traitement d'entretien, de 250 à 1 000 µg tous les 10 jours.

Voie parentérale

Dans les déficits en vitamine B₁₂ dus à un défaut d'absorption (dont la maladie de Biermer), la posologie recommandée est en traitement d'attaque de 1 mg de cyanocobalamine ou d'hydroxocobalamine en IM par jour ou 3 fois par semaine, soit 10 mg au total, puis en traitement d'entretien, 1 mg de cyanocobalamine ou d'hydroxocobalamine en IM tous les mois.

• Acide folinique

Voie orale

Dans la prévention et le traitement des carences en folates, la posologie de leucovorine est de 5 à 15 mg/jour. Lors de l'utilisation de la forme lévogyre, une réduction de moitié de la posologie doit être effectuée.

Voie parentérale

Par voie parentérale, la posologie est de 5 mg/jour par voie IV ou IM pour le traitement ou la prévention des carences en folates. Dans le cas de la correction des anémies mégalo-blastiques iatrogènes au cours des traitements par pyriméthamine ou triméthoprime, la posologie chez l'enfant est de 5 mg tous les 2 à 4 jours et chez l'adulte de 50 mg par semaine.

• Acide folique

La posologie journalière est de 5 à 15 mg chez l'adulte et 5 à 10 mg chez l'enfant pendant 1 mois, puis 5 mg par semaine en cas de besoin supplémentaire. Chez la femme enceinte à risque (c'est-à-dire ayant un enfant porteur d'une anomalie de fermeture du tube neural type spina bifida et chez les femmes sous traitement antiépileptique), un apport de 5 mg par jour d'acide folique est recommandé (à débiter 1 mois avant la conception et poursuivre durant le 1^{er} trimestre).

Surveillance du traitement

La réponse précoce au traitement peut être évaluée par l'augmentation des réticulocytes qui est maximale vers le 10^e jour. La normalisation du taux des leucocytes et des plaquettes s'observe entre le 3^e et le 10^e jour. L'hémoglobine se normalise après un ou deux mois de traitement. La correction des anomalies survient généralement en 6 semaines. L'amélioration des troubles neurologiques liés à une carence en vitamine B₁₂ peut demander jusqu'à 18 mois (Zittoun, 1993).

Prévention de l'iatropathologie

► Prévention des risques majeurs

• Contre-indications

Vitamine B₁₂

La cyanocobalamine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux cobalamines, et chez les patients atteints de tumeurs malignes (effets sur la croissance des tissus à taux élevé de multiplication cellulaire).

Acide folinique et acide folique

L'acide folinique et l'acide folique sont contre-indiqués en cas d'utilisation isolée dans les carences en vitamine B₁₂. En effet dans ces cas, ils entraînent un épuisement rapide des faibles réserves de vitamine B₁₂ et majorent ainsi le risque d'aggravation des signes neurologiques. En cas de carence mixte, il faut commencer par administrer la vitamine B₁₂.

• Interactions médicamenteuses

Aucune interaction de type « contre-indication » ou « association déconseillée » n'a été jusqu'à présent observée avec la vitamine B₁₂ et les folates.

► Prévention des effets indésirables

• Vitamine B₁₂

Réactions allergiques. — De type prurit, érythème, urticaires, voire choc anaphylactique.

QUE FAIRE ? Interrompre le traitement et orienter le patient vers un médecin.

Douleurs au point d'injection

QUE FAIRE ? L'utilisation de la voie IM pose le problème fréquent de la douleur au point d'injection. Cette voie devra donc être réservée lorsque la voie orale est impossible.

Coloration brun-rouge des urines

QUE FAIRE ? Il paraît difficile de proposer une solution afin d'éviter cet effet. Une information permettra de rassurer le patient sur le caractère « normal » car attendu, de ce genre d'effet indésirable.

Acné

QUE FAIRE ? Devant cet effet gênant pour le patient mais de caractère bénin survenant généralement lors des traitements prolongés, proposer un traitement antiacnéique.

• Acide folinique et acide folique

L'acide folique peut provoquer quelques rares effets indésirables.

Réactions allergiques cutanées

QUE FAIRE ? Il est conseillé d'interrompre le traitement et d'orienter le patient vers un médecin.

Troubles gastro-intestinaux

QUE FAIRE ? Une réduction de la posologie peut atténuer les troubles gastro-intestinaux, qui sont généralement exceptionnels avec l'acide folique.

Conseils au patient

Lors de l'arrêt précoce du traitement, une rechute survient généralement (dans un délai plus ou moins long). Le patient doit être donc informé sur le fait que l'efficacité du traitement n'est possible que si l'observance médicamenteuse est rigoureuse.

La cuisson prolongée détruit l'acide folique qui est abondant dans les aliments tels que les légumes verts, la levure, le foie, les champignons (Anonyme, 1982).

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES INDUITES PAR LES MÉDICAMENTS

Les premiers cas d'anémies hémolytiques induites par les médicaments (AHIM) ont été décrits depuis plus de 30 ans. L'estimation de l'incidence annuelle des AHIM varie considérablement d'une étude à l'autre (1 pour 38 000 à 1 pour 80 000 individus).

La première AHIM décrite, était associée à l'alphaméthylidopa qui demeure le modèle d'auto-immunisation médicamenteuse induite chez l'homme (Worledge, 1969).

L'hémolyse est généralement aiguë ou subaiguë et à prédominance intravasculaire avec chute modérée ou profonde de l'hémoglobine.

Tableau 26.10. Liste de médicaments pour lesquels des AHIM ont été décrites (Habibi, 1993).

ajmaline	melphalan
alphaméthylidopa	méthadone
aminopyrine	méthotrexate
ampicilline	méthysergide
aspirine	oxacilline
céfalexine	paracétamol
céfaloridine	pénicilline
céfalotine	phénacétine
céfamandole	probenécide
céfazoline	quinidine
chlorpromazine	quinine
cisplatine	rifampicine
diclofénac	streptomycine
dipyron noramidopyrine	sulindac
ellipticine	sulfonamide
érythromycine	tétracycline
glafénine	ticarcilline
hydralazine	ténoposide
hydrochlorothiazide	thiopental
ibuprofène	tolbutamide
insuline	triamtérène
isoniazide	

L'hémolyse aiguë est toujours une urgence, en raison des risques d'anoxie et d'insuffisance rénale. La transfusion se justifie en fonction de la tolérance clinique de l'anémie. Une thérapeutique à visée curative doit dépendre de la cause. Bien entendu, tout médicament responsable d'une hémolyse immunologique (immunoallergique) ou toxique doit être interrompu.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Anémies par carence martiale

L'anémie hyposidérémique par carence martiale est l'anémie la plus fréquente, provoquée le plus souvent chez l'adulte par un saignement.

La recherche étiologique doit être effectuée avant la mise en place d'un traitement médicamenteux (pour éviter les récidi- ves ou éviter de traiter une anémie non ferriprive).

Le traitement de la carence repose sur l'administration de sels ferreux par voie orale ou de complexes ferriques par voie parentérale.

La voie orale devra toujours être favorisée par rapport à la voie parentérale. Cette dernière ne sera utilisée que dans les cas de contre-indications ou d'inefficacité de la voie orale et en cas de malabsorption.

Le traitement préventif systématique de certaines populations (femme enceinte, nourrisson) ne doit s'effectuer que si les risques de carence sont réels.

Lors de l'instauration du traitement, prévenir le patient des quelques règles permettant d'éviter certains effets indésirables gênants.

Un apport de fer durant un ou deux trimestres est nécessaire pour corriger l'anémie dans sa totalité et recharger les réserves en fer de l'organisme.

Un contrôle régulier des constantes hématologiques est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité du traitement.

Anémies mégaloblastiques

Les anémies macrocytaires de l'adulte sont essentiellement dues à une carence en vitamine B₁₂ et/ou en folates.

Il est indispensable d'identifier la vitamine en cause et la cause de cette carence.

En cas de carence isolée en vitamine B₁₂, il est important de traiter par la vitamine B₁₂ et non par l'acide folique.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : anémie par carence martiale.

Madame J. est une jeune femme de 35 ans (170 cm, 51 kg), journaliste, mère de 4 enfants (1, 5, 7 et 8 ans). Elle vient consulter son médecin pour une grande fatigue et un léger essoufflement lors d'efforts modérés.

Parmi ses antécédents, un ulcère gastro-intestinal a été traité il y a 3 ans. Elle explique au médecin que son activité professionnelle depuis la fin de sa dernière grossesse n'a cessé d'augmenter, l'obligeant souvent à travailler tard le soir et à n'avoir pas toujours une alimentation convenable et équilibrée. Régulièrement, elle soigne ses maux de tête avec de l'aspirine.

L'examen clinique révèle une pâleur de la peau et des muqueuses et une légère tachycardie.

L'examen hématologique est le suivant :

- taux d'hémoglobine : 7,5 g/dL ;
- CCMH : 280 g/dL ;
- hématocrite : 29 % ;
- réticulocytes : 195 000/μL ;
- VGM : 75 μm³ ;
- ferritine : 19 μg/L.

Le médecin diagnostique une anémie liée à une carence en fer.

2. Concernant le traitement de l'anémie, discutez le choix de la voie d'administration du fer.
3. Proposez un schéma posologique pour le traitement de l'anémie.
4. Quelles sont les mises en garde et conseils à donner à Mme J. ?
5. Quelles sont les modalités de surveillance du traitement ?

RÉPONSES

1. La carence martiale semble provenir de plusieurs facteurs :
 - les quatre grossesses (besoins en fer accrus pendant ces périodes) ;
 - l'ulcère gastro-intestinal (hémorragie) ;
 - la prise d'aspirine (saignement digestif) ;
 - l'alimentation déséquilibrée (apport alimentaire de fer insuffisant).
2. La voie orale sera utilisée en première intention. L'interrogatoire de la patiente en effet ne révèle pas de problèmes de malabsorption ni de contre-indication à l'utilisation de la voie orale.
3. La dose journalière de fer métal oral sera comprise entre 100 et 200 mg, fractionnée en plusieurs prises. Pour une meilleure absorption et en dehors de tout problème de tolérance digestive, le fer sera administré en dehors des repas.

QUESTIONS

1. Quels peuvent être chez cette patiente, les facteurs prédisposant à une carence martiale ?

Le traitement sera prescrit pour une durée suffisante (3 à 6 mois) afin de corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer.

4. La patiente est mère de 4 enfants, dont un en bas âge. Les intoxications par le fer médicament peuvent provoquer des troubles très graves chez les enfants. Il lui faudra donc éviter à tout prix de laisser son traitement à la portée des enfants.

Devant l'apparition de troubles digestifs, il pourra lui être proposé de prendre les sels ferreux en milieu de repas pour augmenter la tolérance digestive.

Il est utile d'avertir la patiente que la prise orale de fer provoque une coloration noire des selles afin qu'elle n'en soit pas traumatisée.

Enfin, il est bon de faire comprendre à Mme J. que l'efficacité du traitement est conditionnée par la bonne observance du traitement.

5. Un contrôle hématologique au bout d'un mois de traitement (taux d'hémoglobine, VGM) permettra de vérifier que l'anémie est corrigée. Un autre examen, celui de la ferritine, au bout de 3 mois, sera nécessaire pour savoir si les réserves en fer sont satisfaisantes. En cas de non-corrrection de l'anémie, le traitement devra être révisé (augmentation de la posologie en cas de correction insuffisante, changement de la voie si le taux d'hémoglobine reste inchangé par rapport à la valeur initiale).

Cas n° 2 : anémie mégalo-blastique.

Une patiente de 43 ans, sans antécédent particulier, yeux clairs, consulte pour des dyspnées d'effort et une asthénie. Elle présente une paresthésie des extrémités. La patiente présente une pâleur cutanéomuqueuse marquée.

L'hémoglobine est à 11,6 g/dL, le VGM est de 108 μm^3 , la ferritine plasmatique à 12 $\mu\text{g/L}$ et les réticulocytes au nombre de 60 000/ μL .

Une maladie de Biermer est diagnostiquée.

QUESTIONS

1. Quel type de pathologies souvent associées faut-il rechercher?

- a) Une insuffisance rénale.
- b) Une maladie d'Addison.
- c) Une HTA.
- d) Un vitiligo.
- e) Une pathologie thyroïdienne.

2. Le traitement doit être entrepris :

- a) *Per os*
- b) Par voie injectable

3. La surveillance doit comprendre :

- a) Une consultation psychiatrique.
- b) Un examen dermatologique.
- c) Un examen radiologique.
- d) Un examen endoscopique.

RÉPONSES

1. b), d), e)

La maladie de Biermer est une affection auto-immune, ce qui explique la fréquence de son association à d'autres affections auto-immunes : 50 % d'anticorps antithyroïdiens (thyroïdite d'Hashimoto, myxoédème ou plus rarement Basedow).

Elle entraîne une carence en vitamine B₁₂ par malabsorption d'origine gastrique.

2. b)

La gastrite biernérienne est définitive, l'atrophie glandulaire avec disparition des cellules pariétales impose un traitement parentéral.

3. d)

L'examen fondamental (tous les 2 ou 3 ans) est la fibroscopie gastrique afin de surveiller le risque de dégénérescence carcinomateuse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANONYME. — *Prescrire* 92, 19, 1990.

ANONYME. — *Prescrire* 142, 408, 1994.

ANONYME. — Iron salts, iron dextran complex, and iron-sorbitol-citrate. *Therapeutic Drugs*. Churchill Livingstone, Londres, 1991, 171-176.

ANONYME. — Anémies mégalo-blastiques. *Manuel Merck*. Paris, 1992, 1089-1093.

ANONYME. — Folic acid. In: *Martindale*. Royal Pharmaceutical Society Ed., Londres, 1996a, 1361-1362.

ANONYME. — Folinic acid. In: *Martindale*. Royal Pharmaceutical Society Ed., Londres, 1996b, 1362-1363.

ANONYME. — Vitamin B₁₂ substances. In: *Martindale*. Edition Royal Pharmaceutical Society, Londres, 1996c, 1385-1386.

ANONYME. — Vidal 83^e édition. Issy-Les-Moulineaux, 2007.

ANONYME. — Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004 ; 19 (suppl 2), ii1-47.

BERMOND P, LEMOINE A. — Vitamine B₁₂. *Encycl. Méd. Chir. Thérapeutique*, 25152 B50, 1989.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

- BERNARD J. — *Hématologie*. Collection Abrégés de médecine, Masson, Paris, 1996.
- BOASSON M, BLANCHET O, DAUTEL M. — Anémies par carence en fer. *Rev. Prat.* 1993, 43 (11), 1354-1357.
- CASASSUS P. — Anémies macrocytaires de l'adulte. *Rev. Prat.* 1995, 45, 101-106.
- CHANARIN I, METZ J. — Diagnosis of cobalamin deficiency : the old and the new. *Br. J. Haematol.*, 1997, 97 (4), 695-700.
- CHARPENTIER A. — *Sang et cellules sanguines*. Nathan Université, Paris, 1996.
- DANIELSON G, SALMONSON T, DERENDORF H. — Pharmacokinetics of iron (III)-hydroxyde saccharose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Arzneim.-Forsch Drug Res.* 1996, 46 (1), 615-621.
- DEBRIX I. — *Acide folique et acide folinique*. Dossier du CNIMH, 1993, XIV, 4.
- DREYFUS B. — Anémies : données biologiques utiles au diagnostic. In : *Hématologie*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1993, 291-293.
- FIERE D. — Anémies. *Encyclo. Méd.-Chir., Thérapeutique*, 25358, A10, 7, 1986.
- HABIBI B. — Anémies hémolytiques immunologiques induites par les médicaments. In : *Hématologie*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1993, 500-509.
- HILLMAN R.S. — Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill, New York, 1998, 639-643.
- HOFFBRAND V, PROVAN D. — ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *Brit. Med. J.* 1997, 314, 430-433.
- HÖRL WH. — How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEPO therapy a consensus report. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11, 246-250.
- LEMOINE A, LE DEVEHAT C, VIMEUX M, BERMOND P. — Interrelations médicamenteuses-vitamines. *Enc. Méd.-Chir., Thérapeutique*, 1989, 25152 L10, 2.
- LEPORRIER M. — Anémies hypochromes hyposidérémiques. In : *Hématologie*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1993, 544-553.
- NAJEAN Y. — Métabolisme du fer. *Enc. Méd.-Chir. Hématologie*, 1991, 13000, E20.
- NAJMAN A. — Les anémies inflammatoires hyposidérémiques. *Rev. Prat.* 1993, 43 (11), 1349-1353.
- PIGNON J.-M. — Anémies chroniques outils et démarche diagnostiques. *Rev. Prat.* 1993, 43 (11), 1342-1448.
- RÉFÉRENCE MÉDICALE OPPOSABLE n° 52.
- SCHAEFER R.M., HUCH R., KRAFFT A. — Recommandations actuelles pour le traitement de l'anémie ferriprive. *Rev. Med. Suisse*, 2007, 3, 874-880.
- SWAIN R, ST CLAIR L. — The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. *J. Farm. Pract.* 1997, 44 (2), 138-144.
- TACCO F. — *Sidérothérapie: intérêt de la voie parentérale*. Dossier du CNHIM, 1998, XIX, 4.
- VALDIGUIE P. — *Biochimie clinique*. Éditions Médicales Internationales, Condé-sur-Noireau, 1993.
- VARET B. — Anémies macrocytaires. In : *Traité de Médecine*. Godeau P., Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1996, 2476-2477.
- WORLEEDGE S. — Immune drug-induced haemolytic anaemias. *Semin. Hematol.* 1969, 6, 181.
- ZITTOUN J. — Anémies macrocytaires de l'adulte. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 899-904.
- ZITTOUN R, ZITTOUN J. — Anémies mégalo-blastiques. In : *Hématologie*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1993, 523-536.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	510
Rappel sur l'hémostase	510
Temps vasculaire et plaquettaire	510
Processus de coagulation	510
Processus de fibrinolyse	510
Physiopathologie	510
Déficits congénitaux en facteurs de la	
coagulation	510
Déficits acquis en facteur de la coagulation ..	511
Manifestations cliniques	512
Démarche diagnostique	513
Moyens thérapeutiques	513
Origine des médicaments substitutifs	513
Traitement des déficits congénitaux	514
Traitement des déficits acquis	516
Critères de choix thérapeutique	518
Déficits congénitaux	518
Centre régional de traitement de l'hémophilie	
(CRTH)	518
DDAVP/FVIII ou FvW	518
Wilstart/Wilfactin	518
Déficits acquis (Anonyme, 1995)	518
Surdosage aux AVK. Avitaminoses K	518
Coagulation intravasculaire disséminée	519
Insuffisance hépato-cellulaire	519
Autoanticorps anticoagulants circulants	519
Optimisation thérapeutique	519
Optimisation posologique	519
Posologie initiale	519
Adaptation posologique en fonction des	
résultats biologiques	522
Optimisation de l'administration	522
Modalités de conservation des facteurs de	
coagulation	522
Modalités de conservation des produits	
sanguins labiles	523
Modalités de reconstitution des solutions de	
médicament dérivé du sang	523
Modalités d'administration des médicaments	
dérivés du sang	523
Modalités d'administration des produits	
sanguins labiles	523
Modalités de dispensation des facteurs	
antihémophiliques	523
Prévention de l'iatropathologie	523
Effets communs à tous les médicaments dérivés	
du sang	523
Effets spécifiques	524
Conseils au patient	524
Patients porteurs d'un déficit constitutionnel ..	524
Patients porteurs d'un déficit acquis	524
CE QU'IL FAUT RETENIR	525
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	525
Références bibliographiques	527

27

Traitement des anomalies de la coagulation

Chapitre révisé pour cette édition par :

Christine Legat-Fagnoni

*Assistant spécialiste, pharmacien,
CHU Besançon, France*

Marie-Anne Bertrand

*Praticien hospitalier,
Centre régional de traitement des hémophiles,
CHU Besançon, France*

Marie-Christine Woronoff-Lemsi

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU Besançon, professeur des universités,
pharmacie clinique,
Besançon, France*

Bertrand Clerc

*Interne en pharmacie,
département pharmaceutique,
CHU de Besançon, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Patricia Démoly

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CH Belfort-Montbéliard, France*

Edgar Tissot

*Pharmacien,
CHU Besançon, France*

Marie-Anne Bertrand

Marie-Christine Woronoff-Lemsi

Les données développées dans ce chapitre ne concernent que les principales anomalies constitutionnelles de l'hémostase (hémophilies A et B, maladie de von Willebrand) et certaines anomalies acquises : coagulopathie de consommation, insuffisance hépato-cellulaire, conséquences d'un traitement par antivitamine K. Aucune donnée sur les produits utilisés (héparine, hirudine, AVK, etc.) dans le traitement de la maladie thromboembolique n'est présentée dans ce chapitre (voir le chapitre 28 « Traitement des thromboses veineuses »).

GÉNÉRALITÉS

RAPPEL SUR L'HÉMOSTASE

L'hémostase regroupe les différents processus permettant l'arrêt spontané des héorragies liées à la rupture de la paroi d'un vaisseau sanguin (Jones, 1992 ; Boneu, 1997). On distingue trois temps.

Temps vasculaire et plaquettaire

Lorsqu'un vaisseau sanguin se rompt, la première réaction est une contraction de la paroi vasculaire qui tend à le mettre hors circuit. Dans un deuxième temps, les plaquettes adhèrent aux fibres de collagène au niveau du sous-endothélium vasculaire. Ce processus aboutit ainsi à la formation du clou plaquettaire, qui obture en quelques minutes la brèche vasculaire.

Processus de coagulation

Il assure une étanchéité permanente, par mise en jeu d'une cascade de réactions impliquant les facteurs de la coagulation, le calcium et les phospholipides plaquettaires.

Processus de fibrinolyse

Il permet la lyse du caillot de fibrine lors de la cicatrisation. La coagulation, si elle n'était pas limitée, pourrait provoquer l'obturation des vaisseaux sanguins par le thrombus mais elle est normalement régulée par un système d'inhibiteurs dont le plus important est l'antithrombine III (ATIII) qui forme avec la thrombine un complexe inactif. Dans ce chapitre nous étudierons les phases de la coagulation, ses anomalies et leur traitement.

► Exploration de la coagulation plasmatique

Elle est précédée, en pratique, par une *étude de l'hémostase primaire*. Le diagnostic biologique des anomalies de la coagulation est axé autour de *trois tests* : le temps de Quick (TQ), le temps de thrombine (TT) et le temps de céphaline activé (TCA). L'allongement de l'un ou plusieurs de ces tests oriente vers une étude analytique des différents facteurs de la coagulation. Un déficit congénital est le plus souvent isolé, tandis que les déficits acquis sont le plus souvent multiples (Boneu, 1997 ; Meyer, 1992 ; Bierme, 1988 ; Laurian, 1989). Le dosage des différents facteurs de coagulation se réalise :

- soit par une mesure de l'activité coagulante ;
- soit par une mesure de l'activité antigénique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les anomalies de la coagulation qui définissent une maladie hémorragique peuvent être *acquises* ou *congénitales*, c'est-à-dire inscrites dans le génome de l'individu qui la porte.

Déficits congénitaux en facteurs de la coagulation

► Hémophilies A et B

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit en facteur VIII de la coagulation (hémophilie A)

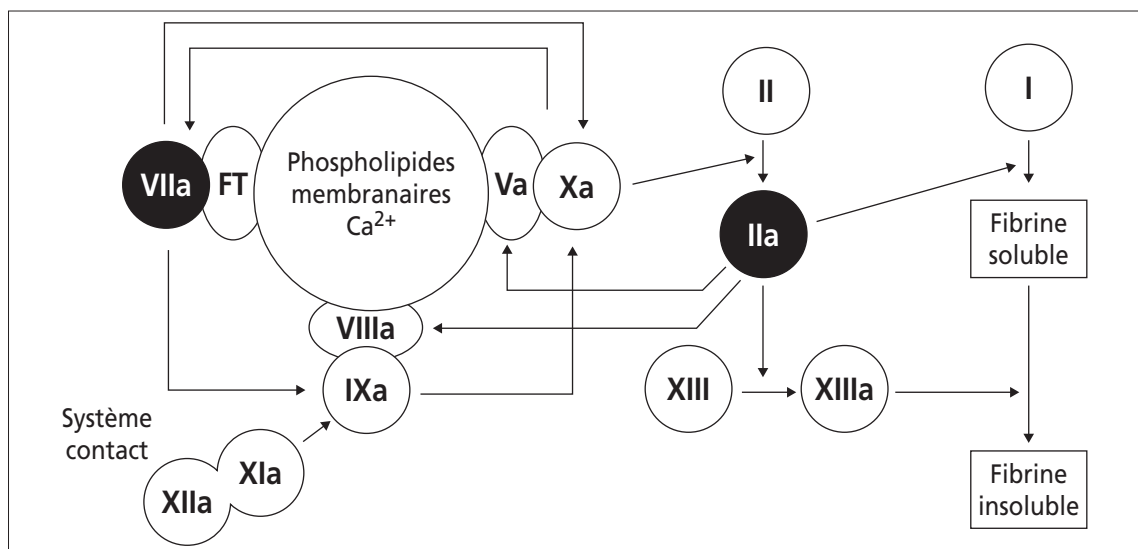


Figure 27.1. La coagulation *in vivo* (Boneu, 1997).

ou en facteur IX de la coagulation (hémophilie B) (Jones, 1992; Meyer, 1992; Bierme, 1988; Laurian, 1989; Vidaud, 1989; Mazurier, 1993).

L'hémophilie A ou B est une maladie génétique de transmission récessive liée au chromosome X. Elle affecte donc les *garçons* et est transmise par les femmes, dites conductrices. Dans environ 30 % des cas, l'hémophilie apparaît sporadique résultant d'une mutation *de novo*.

L'hémophilie féminine est extrêmement rare mais possible : fille née d'un père hémophile et d'une mère conductrice par exemple. Par ailleurs certaines conductrices de l'hémophilie peuvent avoir un taux bas de facteur VIII ou IX (environ 10 %). Elles se présentent alors sur le plan de la coagulation comme hémophile mineur.

Il faut distinguer trois types d'hémophilies en fonction de l'importance du déficit :

Hémophilie sévère. — Caractérisée par un déficit profond en facteur antihémophilique : le taux de facteur VIII ou IX est inférieur à 1 % (par rapport au taux normal qui est de 0,1 mg/L de plasma pour le facteur VIII et de 5 mg/L pour le facteur IX). Ces patients saignent spontanément et sont particulièrement sujets aux hémorragies intramusculaires et articulaires.

Hémophilie modérée. — Le taux de facteur VIII ou IX est compris entre 1 et 5 %. Les saignements hémorragiques sont plus modérés et habituellement secondaires à des traumatismes.

Hémophilie mineure. — Le taux de facteur VIII ou IX est compris entre 6 et 30 %. Les accidents sont alors rares et uniquement provoqués. Elle est rarement décelée à la naissance.

La profondeur du déficit est identique chez tous les membres d'une même famille. L'incidence de l'hémophilie est de 1 pour 10 000 naissances d'enfants de sexe masculin et le nombre d'hémophiles en France est estimé à 5 000 environ dont plus des trois-quarts sont atteints d'hémophilie A (Vidaud, 1989).

► Complication : apparition d'un anticorps anticoagulant circulant

Le traitement substitutif pose un problème majeur qui est l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII au cours de l'hémophilie A. Chez 10 à 25 % des hémophiles A sévères, le facteur VIII perfusé induit une réponse immune et la formation d'alloanticorps anti-VIII. Cet anticorps neutralisant (ACC : anticoagulant circulant) entraîne une inefficacité ou une diminution de l'effet thérapeutique et aggrave le pronostic vital ou fonctionnel. Cette complication rend nécessaire une surveillance biologique régulière par détection de l'ACC toutes les 5 à 10 injections de facteurs antihémophiliques durant les dix premières années de la vie ou les 100 premières perfusions.

► Maladie de von Willebrand

La maladie de von Willebrand est une maladie hémorragique liée à une anomalie qualitative ou quantitative du facteur de Willebrand (Boneu, 1997). Il s'agit du déficit constitutionnel de l'hémostase le plus fréquent, de transmission autosomique dominante ou récessive suivant le type. Il touche les deux sexes. La fréquence exacte est difficile à apprécier en raison du très grand nombre de formes frustes et par conséquent méconnues ; elle serait de l'ordre de 1 à 2 % de la population.

Il existe trois variétés de maladie de von Willebrand, en fonction du type de déficit : quantitatif partiel (type I), qualitatif (type II), quantitatif total (type III).

L'intensité de la maladie de von Willebrand peut différer d'un sujet à l'autre dans la même famille.

► Autres déficits

D'autres déficits congénitaux en facteurs de la coagulation ont été décrits. Les formes sévères, symptomatiques, homozygotes sont rares et les formes modérées sont découvertes le plus souvent fortuitement à l'occasion d'un bilan de coagulation ou d'un saignement périopératoire (Vermeylen, 1981 ; Douthett, 1981).

Le déficit sévère en facteur VII est une anomalie de la coagulation rare, à l'origine d'hémorragies à peu près superposables à celles observées chez l'hémophile. Ce déficit dont l'incidence est estimée, actuellement, à une personne pour 500 000 a une transmission autosomique récessive.

Le déficit congénital en facteur XI est décrit principalement dans la population ashkénaze. La transmission semble autosomique récessive (Société canadienne de l'hémophilie 2005).

Les déficits en fibrinogène sont de plusieurs types :

- *afibrinogénémie* : absence de fibrinogène responsable d'hémorragies graves et précoces ;
- *hypofibrinogénémie* : diminution de fibrinogène ;
- *dysfibrinogénémie* : anomalie fonctionnelle du fibrinogène qui peut être associée à des manifestations thrombotiques.

Déficits acquis en facteur de la coagulation

On décrit quatre grands types : (1) défaut de production par atteinte hépatique, (2) avitaminoses K, (3) coagulopathie de consommation et (4) anticoagulants circulants.

► Défaut de production par atteinte hépatique

De nombreux facteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie. L'insuffisance hépato-cellulaire (IHC) observée lors d'hépatites aiguës ou chroniques, ou des cirrhoses engendre une diminution plus ou moins sévère et plus ou moins sélective des facteurs de coagulation.

L'immaturation hépatique est à l'origine des taux physiologiquement abaissés de facteurs de coagulation observés chez le nouveau-né.

► Avitaminoses K

• **Avitaminose K secondaire à un traitement par antivitamines K**

Les antivitamines K (AVK) inhibent la synthèse hépatique de quatre facteurs de la coagulation, facteurs II, VII, IX et X et de deux protéines régulatrices de la coagulation, la protéine C et la protéine S.

De nombreuses interactions (médicaments, apport alimentaire, tabac) sont susceptibles de modifier l'activité des AVK. Elles exposent à un risque d'inefficacité ou de surdosage et nécessitent une surveillance régulière des marqueurs d'efficacité (TP, INR) en cas de modifications des traitements associés chez les patients traités par AVK.

• **Avitaminose K en dehors d'un traitement par AVK**

Les carences en vitamine K d'origine alimentaire sont très rares et sont associées à un déficit polyvitaminique secondaire à un jeûne prolongé ou à une nutrition parentérale de longue durée. Le déficit peut être aussi d'origine intestinale (destruction de la flore bactérienne après un traitement antibiotique ou lors de syndrome de malabsorption ou secondaire à un ictère rétionnel par absence de sels biliaires).

► Coagulopathie de consommation

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est la conséquence d'un phénomène d'échappement aux systèmes physiologiques de régulation des processus impliqués dans l'hémostase normale. Elle peut être observée au cours de nombreuses pathologies selon un mode aigu ou chronique. Cet état se caractérise par une activation anormale de la coagulation, la formation de dépôts intravasculaires de fibrine, une consommation des facteurs humoraux et cellulaires de l'hémostase et une fibrinolyse secondaire.

► Anticoagulants circulants

Certains patients peuvent développer des anticorps (auto-Ac) dirigés électivement contre un facteur de la coagulation (anticoagulants) qu'ils inhibent *in vivo*. Le risque hémorragique et la symptomatologie sont très proches de ceux observés lors du déficit congénital sévère correspondant. Les auto-Ac anti-FVIII sont les plus fréquents. Leurs circonstances d'apparition sont variables : *post-partum*, maladies auto-immunes (lupus, myasthénie, arthrite rhumatoïde), cancers, hypersensibilisation médicamenteuse, apparition spontanée chez la personne âgée. D'autres types d'auto-Ac ont été très rarement décrits (anti-V, anti-FvW, etc.).

Des auto-Ac peuvent inhiber une phase de la coagulation (anticorps lupique) exposant potentiellement à un risque thrombotique ou hémorragique. Ils sont observés au décours d'épisodes infectieux, de maladie auto-immune ou secondairement à des prises médicamenteuses (antibiotiques, neuroleptiques).

Manifestations cliniques

► Généralités

Si l'hémorragie est le signe d'appel caractéristique d'un défaut de coagulation, elle peut toutefois revêtir différents aspects plus ou moins spécifiques selon la pathologie. De plus, paradoxalement, un syndrome hémorragique peut être associé à un syndrome thrombotique, par exemple, lors d'une CIVD.

Les caractéristiques du syndrome hémorragique permettent dans certains cas une première orientation diagnostique : atteinte de l'hémostase primaire (défaut plaquettaire) ou atteinte de la coagulation (tableau 27.1).

Différents accidents hémorragiques peuvent être observés au cours d'un déficit congénital ou acquis (tableau 27.2).

Un traumatisme chez un patient porteur d'un déficit de la coagulation doit faire l'objet d'un traitement substitutif adapté dans les délais les plus brefs.

Tableau 27.1. Caractéristiques distinctes des atteintes de l'hémostase primaire et de la coagulation.

Caractéristiques	Atteintes de l'hémostase primaire	Atteintes de la coagulation ou fibrinolyse excessive
Localisations	Superficielle (derme, hypoderme, muqueuse)	Profonde (hypoderme profond, rétropéritoine, système nerveux central)
Hémorragie typique	Peau et muqueuses : pétéchies, taches purpuriques, bulles hémorragiques	Tissus profonds surtout : hématome profond, hémarthrose spontanée
Nombre d'hémorragies	Très nombreuses	Une ou quelques-unes
Volume de l'hémorragie	Minime : moins de 1 mL à 3 mL	Moyen ou important : 5 mL à plus de 1 L
Caractère spontané	Oui	Possible : appareil musculo-squelettique Au niveau des muqueuses après traumatisme ou lésions muqueuses préalable
Après blessure superficielle	Prolongée, parfois abondante	Minime
Délai d'apparition des symptômes	Immédiat, arrêt après pression locale pendant 15 min	Souvent différé (de 3 h à 5 jours pour le FVIII)
Récidive locale après compression	Non	Oui, en l'absence de traitement spécifique

Tableau 27.2. Différents types d'hémorragies observés en fonction du type de déficits.

Différents types d'hémorragies	Déficits correspondants
Hémarthroses	Hémophilie A ou B Déficits en facteur VII (dans les formes sévères)
Hématomes volumineux profonds (muscles, etc.)	Hémophilie A ou B Maladie de Willebrand (surtout si déficit associé en facteur VIII) Déficit sévère en FVII Traitement anticoagulant
Hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies, etc.)	Maladie de Willebrand Déficit en facteur VII Hémophilie (plus rares) CIVD Thrombopénie
Grandes ecchymoses ± nécrose cutanée Taches purpuriques	CIVD

Démarche diagnostique

Même si les signes cliniques et les circonstances de survenue permettent parfois une orientation diagnostique, notamment en cas d'hémophilie sévère, on ne peut pas se passer de la réalisation de tests biologiques associant, en première intention, une exploration de l'hémostase primaire et une exploration de la coagulation par des tests classiques :

- exploration de l'hémostase primaire : temps de saignement (TS), numération plaquettaire ;
- exploration de la coagulation : TP, TCA, TT, fibrine.

En cas de TCA élevé. — La voie endogène est explorée par les dosages du facteur VIII coagulant (VIII : C), de l'antigène Willebrand (FvW : Ag) et de son activité cofacteur de la ristocétine (FvW : Rco), des facteurs IX, XI, XIII, et recherche d'un ACC.

En cas de TP abaissé. — La voie exogène est explorée par les dosages des facteurs II, V, VII + X.

Les deux voies sont explorées s'il existe des anomalies au niveau des résultats du TP et du TCA.

Les perturbations des quatre principaux tests diagnostiques (TS, TP, TCA et TT) en fonction du type de déficit sont présentées de manière synthétique dans le tableau 27.3.

Tableau 27.3. Diagnostic biologique des déficits congénitaux et acquis de la coagulation.

	Temps de saignement	Temps de céphaline activé	Taux de prothrombine	Temps de thrombine
<i>Déficits constitutionnels</i>				
Maladie de Willebrand	± augmenté	N ou ± augmenté	N	N
Hémophilie A	N	augmenté	N	N
Hémophilie B	N	augmenté	N	N
Déficit en FII ; FV ; FX	N	augmenté	abaissé	N
Déficit en FXIII	N	N	N	N
Déficit en FXI	N	augmenté	N	N
<i>Déficits acquis</i>				
Avitaminose K	N	N ou ± augmenté	abaissé	N
Atteinte cellulaire hépatique	N	augmenté	abaissé	N ou ± augmenté
CIVD	augmenté	N ou ± augmenté	N ou ± abaissé	N ou ± augmenté
Auto-Ac	N	augmenté	N ou ± abaissé	N ou ± augmenté

N : normal.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

(Della Negra, 1998 ; Authier, 1997)

Origine des médicaments substitutifs

À l'heure actuelle, deux types de traitement substitutif existent en fonction de leur origine :

- les produits d'origine humaine ;
- les produits issus du génie génétique.

► Origine humaine : les produits sanguins labiles (PSL) et les médicaments dérivés du sang (MDS)

En France, la loi du 4 janvier 1993 a modifié les modalités de collecte du sang et de préparation des PSL et des MDS. En conséquence, plusieurs mesures ont permis de sécuriser la transfusion et de diminuer les risques de transmission d'agents infectieux :

- sélection rigoureuse des donneurs bénévoles ;
- contrôle sur chaque don de l'absence des marqueurs viraux ;

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

- utilisation de procédés d'inactivation virale. L'évolution du fractionnement tend à associer deux techniques d'inactivation virale dont une active sur les virus non enveloppés ;
- vaccination des hémophiles contre l'hépatite A et l'hépatite B. La sécurité virale est conditionnée par l'ensemble des étapes qui chacune apporte une réduction de la charge virale potentiellement existante dans la matière première, mais aucun procédé n'est en soi suffisamment réducteur pour éviter une contamination. Donc le risque zéro n'existe pas, il faut tenir compte des virus en cours d'identification (virus de l'hépatite G, etc.) et de la présence possible d'autres éléments transmissibles encore inconnus. Actuellement, le risque de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeld-Jakob (en particulier du nouveau variant ou nvMCJ) demeure un risque théorique. Aucun cas de transmission du nvMCJ par les MDS n'a été mis en évidence aussi bien chez l'homme que chez l'animal. La persistance de ce risque a conduit à exclure les transfusés du don de sang ;
- utilisation de procédés d'inactivation virale. L'évolution du fractionnement du plasma tend à associer deux techniques d'inactivation virale dont une est active sur les virus non enveloppés.

► Origine recombinante : les médicaments issus du génie génétique

Plusieurs facteurs de coagulation recombinants sont aujourd'hui disponibles, obtenus à partir d'ADN recombinant. Il s'agit du facteur VIII commercialisé sous les noms de *Kogenate Bayer/Helixate Nexgen, Advate* et de *Refacto*, du facteur VII activé commercialisé sous le nom de *Novoseven* et du facteur IX, *Benefix*.

Certains contiennent encore de l'albumine humaine pasteurisée comme stabilisant ce qui laisse persister un risque théorique de transmission d'agents infectieux. Seuls quatre produits recombinants sont dépourvus d'albumine

humaine dans la formulation finale : *Kogenate Bayer/Helixate Nexgen, Advate* et *Refacto*.

Traitement des déficits congénitaux

En cas de saignement, de suspicion de saignement, ou avant réalisation de geste invasif, un traitement substitutif est nécessaire. Le choix du traitement est lié au type de déficit, à la sévérité de la maladie et à la présence ou non d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) (Laurian, 1989 ; Rouger, 1992 ; Muller, 1992 ; Authier, 1997 ; Della Negra, 1998).

► Hémophilie A sans inhibiteur

Le traitement est le facteur VIII : plusieurs spécialités sont disponibles. Ils se distinguent par leur origine et leurs techniques de purification (tableau 27.4).

• Cas particulier

L'hémophile A mineur, pour des saignements modérés à mineurs (*épistaxis*) ou des petites interventions (*extraction dentaire*), peut bénéficier du *Minirin* afin d'éviter le recours à des produits de substitution.

► Hémophilie B sans inhibiteur

Voir tableau 27.5.

► Hémophilie A ou B avec un inhibiteur

Différentes stratégies thérapeutiques (tableau 27.6) sont possibles pour court-circuiter l'anticoagulant circulant et assurer la coagulation mais ces traitements très difficiles à gérer relèvent de centres spécialisés dans le traitement de l'hémophilie.

• Saturation par le facteur VIII humain

À très fortes doses, cette stratégie est utilisable si l'ACC a un taux très faible, nettement inférieur à 5 UB (unités Bethesda).

Tableau 27.4. Caractéristiques des différents facteurs VIII.

	<i>Factane</i>	<i>Kogenate Bayer/Helixate</i>	<i>Refacto</i>	<i>Advate</i>
Statut	AMM			
	Prescription initiale hospitalière semestrielle ^a : délivrance hospitalière – liste I			
Origine	Plasmatique	Recombinant		
Présentations	250, 500, 1 000 UI	250, 500, 1 000 UI	250, 500, 1 000, 2 000 UI	250, 500, 1 000, 1 500 UI
Composition : F. Willebrand Albumine	Traces 0	0 0	0 0	0 0
Inactivations virales - Purification	sd* Adsorption gel d'albumine Chromatographie échangeuses d'ions Nanofiltration 35-15 nm	Chromatographies immuno-affinité et échangeuse d'ions	sd* Chromatographies par anticorps monoclonaux antifacteur VIII	sd* Chromatographies par anticorps monoclonaux antifacteur VIII

*sd : solvant détergent.

a. Le statut des FVIII d'origine plasmatique et recombinante a été modifié en juin 2001 en raison de difficultés mondiales d'approvisionnement.

Tableau 27.5. Caractéristiques des facteurs IX.

	Betafact^a	Benefix
Statut	AMM	AMM
	Prescription initiale hospitalière semestrielle : délivrance hospitalière – Liste I	
Origine	Plasmatique	Recombinante
Présentation**	250, 500, 1 000 UI	250, 500, 1 000 UI
Inactivation virale - Purification	sd* Filtration 15 nm Chromatographies échangeuse d'ions et d'affinité	

*sd : solvant détergent

a. D'autres facteurs IX plasmatiques sont également disponibles sur le marché : *Mononine* 500 ou 1 000 UI, *Octafix* 500 ou 1 000 UI.

Tableau 27.6. Caractéristiques des différents traitements de l'hémophilie avec inhibiteur (en dehors du facteur VIII humain).

	Feiba	Novoseven
Statut	AMM	AMM
	Rétrocession hospitalière - Liste I	Rétrocession hospitalière – Liste 1
Origine	Plasmatique	Recombinante
Présentation*	Facteurs IIa – VIIa – IXa – Xa	Facteur VIIa
	500, 1 000 UI	60 kUI = 1,2 mg 120 kUI = 2,4 mg 240 kUI = 4,8 mg
Inactivation virale Purification	vapeur 10 h à 60 °C et vapeur 1 h à 80 °C	sd** – Chromatographie échangeuse d'ions

* La teneur exacte en UI est indiquée sur chaque flacon. **sd : solvant détergent

• Le complexe prothrombinique activé *Feiba*

Ce concentré est un mélange de facteurs plasmatiques activés : II, VII, IX et X. Il induit la coagulation en court-circuitant l'inhibiteur. Son inconvénient majeur est lié à l'activation excessive et incontrôlée des protéines de la coagulation, avec un risque de thromboses, lors d'utilisations prolongées ou à fortes doses.

• Le facteur VII activé recombinant *Novoseven*

Le facteur VII activé va former un complexe avec le facteur tissulaire qui apparaît localement à la suite d'une lésion vasculaire. Cela va permettre la coagulation par activation directe du facteur X et indirecte du facteur IX. Il serait moins thrombogène et moins inducteur de CIVD que les complexes prothrombiniques activés. Il est totalement recombinant.

► Maladie de Willebrand

Deux facteurs de Willebrand sont commercialisés, tous deux sont d'origine plasmatique :

- facteur VIII + facteur de Willebrand : *Wilstart* ;
- facteur de Willebrand seul : *Wilfactin* (tableau 27.7).

La plupart des maladies de Willebrand de type I relève de la prescription de *Minirin* pour corriger l'hémostase de manière passagère.

► Déficits en facteur VII

Un facteur VII d'origine plasmatique est commercialisé sous le nom de *Facteur VII LFB*, disponible en flacon de 500 UI.

► Déficits en facteur XI

Un facteur XI d'origine plasmatique, *Hemoleven* est disponible en flacon de 1 000 U.

► Déficit en facteur II ou facteur X

Il n'existe pas de concentré spécifique de FII ou de FX commercialisé en France. Deux mélanges de 4 facteurs de coagulation sont utilisables pour traiter ces deux types de déficit : il s'agit du PPSB (FII, FVII, FIX et FX) commercialisé sous le nom de *Kaskadil* et *Octaplex*.

► Déficit en fibrinogène

Le fibrinogène est disponible sous le nom de *Clottagen* ou *Haemocomplettan* (ATU). Il s'agit de médicaments dérivés du sang.

► Données pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des différents produits disponibles pour le traitement des principaux déficits congénitaux sont présentées dans le tableau 27.8 (Authier, 1997).

Tableau 27.7. Caractéristiques des deux facteurs de Willebrand.

	<i>Wilfactin</i>	<i>Wilstart</i>
Statut	AMM	AMM
	Rétrocession hospitalière. Liste I	
Origines	Plasmatique	Plasmatique
Présentations*		
FvW : Rco	1 000 UI	1 000 UI
Facteur VIII : C	< 100 UI	500 UI
Inactivations virales purifications	sd** Adsorption gel d'alumine Chromatographies échangeuse d'ions et d'affinité	sd** Adsorption gel d'alumine Chromatographies échangeuse d'ions et d'affinité

* La teneur exacte en UI est indiquée sur chaque flacon. ** sd : solvant détergent.

Tableau 27.8. Caractéristiques pharmacocinétiques des facteurs antihémophiliques.

	<i>Facteur VIII</i>	<i>Facteur IX recombinant</i>	<i>Facteur IX plasmatique</i>	<i>Wilfactin</i>	<i>Wilstart</i>
Demi-vie	8 à 22 h (moyenne, 11 h)	10 à 38 h (moyenne 19,4 ± 5 h)	F IX : Ag = 26 ± 2 h F IX : C = 33 ± 4 h	15 à 18 h	Fv W : 15 à 18 h F VIII : 8 à 22 h
Pic plasmatique*	10-60 min après fin de perfusion	15-60 min après fin de perfusion	15-60 min après fin de perfusion	60 à 80 min après fin de perfusion	
Taux de récupération	1 UI/kg augmente le taux plasmatique de facteur VIII de 2 %	1 UI/kg augmente le taux plasmatique de facteur IX de 0,7 (0,3 à 1,4 %)	1 UI/kg augmente le taux plasmatique de facteur IX de 0,8 à 1 %	1 UI/kg FvW : Rco augmente le taux circulant de 2 %	

* Pic plasmatique en dehors d'une administration par perfusion continue.

► Autres traitements

• Desmopressine *Minirin*

La desmopressine ou déamino-D-arginine-vasopressine ou DDAVP est un peptide de synthèse très proche de l'hormone antidiurétique naturelle (la vasopressine) ayant un effet antidiurétique majeur mais également un effet hémostatique par relargage des réserves endogènes de facteur VIII et de facteur de Willebrand.

La desmopressine peut être administrée par voie IV, sous-cutanée ou nasale (*Minirin*, *Octim*). Elle est utilisée pour le traitement des saignements modérés et mineurs des patients ayant un taux de facteur VIII ou Willebrand au moins égal à 10 %. Un test thérapeutique préalable est fortement recommandé. Les résultats sont variables d'un patient à l'autre mais reproductibles chez un même individu.

• Autres

L'aspirine est contre-indiquée, l'emploi des antalgiques majeurs n'est pas recommandé et il est nécessaire d'associer un traitement préventif du risque ulcérogène en cas d'utilisation des AINS.

La corticothérapie est indiquée dans certains saignements surtout musculaires.

Les antifibrinolytiques type *Exacyl* sont fortement recommandés dans les cas d'hémorragies buccales ou digestives des déficits congénitaux en facteurs de la coagulation, mais à utiliser avec précaution en cas d'hématuries (risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétéral).

Traitement des déficits acquis

► Traitement substitutif

• Vitamine K

Indiquée dans le traitement des avitaminoses K, la vitamine K₁ ou phytoménadione est commercialisée sous plusieurs formes :

- Vitamine K₁ Roche 2 mg/0,2 mL nourrissons : solution buvable et injectable ;
- Vitamine K₁ Roche 10 mg/1 mL : solution buvable et injectable.

• Complexe prothrombinique ou PPSB humain intraveineux

D'origine plasmatique, *Kaskadil* et *Octaplex* sont composés des quatre facteurs vitamine K-dépendants à concentrations différentes (tableau 27.9). Il est indiqué dans le traitement et la prévention des accidents hémorragiques associés à un déficit profond en facteurs vitamine K dépendants, lors de surdosage aux AVK et en cas de déficits isolés en FII ou FX.

• Antithrombine III (*Aclofine*)

L'ATIII, cofacteur de l'héparine, est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. Des déficits acquis peuvent être observés lors d'un défaut de synthèse secondaire à une IHC sévère ou lors d'un excès de consommation au cours de CIVD.

Les différentes formes commercialisées sont présentées dans le tableau 27.10.

Tableau 27.9. Caractéristiques du PPSB humain intraveineux.

	<i>Kaskadil</i>	<i>Kaskadil</i>	<i>Octaplex</i>
Statut	AMM. Rétrocession hospitalière. Liste I		
Présentations	250 UI/10 mL	500 UI/20 mL	500 UI/20 mL
Composition* (UI)			
FII (prothrombine)	370	740	220 à 760
FVII (proconvertine)	100	200	180 à 480
FX (Stuart)	400	800	360 à 600
FIX (antihémophilique B)	250	500	500
Héparine	50	100	100 à 250
Solvant (EPPI en mL)	10	20	20
Inactivations virales	sd**		sd**
Purifications	Chromatographies échangeuses d'ions		Nanofiltration

*La quantité précise de chaque facteur est indiquée sur le flacon. ** sd : solvant détergent.

Tableau 27.10. Caractéristiques de l'antithrombine III (*Aclotine*).

Statut	AMM. Rétrocession hospitalière. Liste I	
Présentation*	500 UI/5 mL	1 000 UI/10 mL
Inactivations virales	Pasteurisation	
Purifications	Chromatographie d'affinité	
	Ultrafiltration	

*Teneur exacte en ATIII (UI) indiquée sur le flacon.

• Produits sanguins labiles

Seuls les concentrés de plaquettes et le plasma frais congelé sont indiqués dans le traitement des troubles acquis de la coagulation développés dans ce chapitre.

Concentrés plaquettaires (CP)

Il faut distinguer deux types de CP : le CP standard (CPS) issu de six à huit donneurs et le CP d'aphérèse (CPA) issu d'un seul donneur. L'un comme l'autre sont systématiquement déleucocytés et contiennent au minimum $1,5 \times 10^{11}$ plaquettes, mais d'autres procédés (irradiation, etc.) peuvent être appliqués.

Plasma frais congelé (PFC)

Une unité de plasma (environ 200 mL) contient au minimum 0,7 UI/mL de FVIII. Maintenant exclusivement obtenu par dons d'aphérèse, le PFC est de deux types, selon le procédé de sécurité virale utilisé : le PFC sécurisé par quarantaine (40 jours) et le PFC viro-atténué par la technique solvant-détergent appliquée sur un pool de plasmas. Légalement, ce produit est réservé uniquement à trois indications :

- coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation (ex. : CIVD) ;
 - hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation ;
 - déficits complexes rares en facteurs de la coagulation, lorsque les concentrés spécifiques ne sont pas disponibles.
- En dehors de ces trois indications, on ne doit pas avoir recours au PFC.

► Traitement antifibrinolytique

Les antifibrinolytiques peuvent être utilisés en seconde intention lors des épisodes hémorragiques d'origine fibrinolytique observés au cours des insuffisances hépato-cellulaires sévères.

• Acide tranexamique (*Exacyl*)

L'acide tranexamique agit en se liant au plasminogène, lors de la transformation du plasminogène en plasmine. Le complexe acide tranexamique/plasminogène présente une affinité fortement diminuée vis-à-vis du caillot de fibrine, par rapport à la plasmine libre. *Exacyl* est commercialisé sous différentes formes : comprimé dosé à 500 mg, solution buvable sous forme d'ampoule dosée à 1 g et solution injectable (5 mL) dosée à 500 mg.

• Aprotinine (*Trasylol*)

D'origine animale, l'aprotinine est un inhibiteur de nombreuses sérines protéases (trypsine, plasmine, kallikréines plasmatiques et tissulaires) par formation de complexes aprotinine/sérine au niveau du site actif de l'enzyme. Elle exerce aussi une activité inhibitrice de la thrombine, du complexe facteur tissulaire/facteur VII activé et de la protéine C.

Elle est indiquée notamment dans le traitement des syndromes hémorragiques d'origine fibrinolytique c'est-à-dire associée à la formation massive de plasmine.

Deux spécialités sont disponibles, réservées aux hôpitaux : *Trasylol* flacon à 500 000 UIK/50 mL ; flacon à 1 000 000 UIK/100 mL.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

DÉFICITS CONGÉNITAUX

Remarque préalable

Il faut noter qu'en dehors d'une situation d'urgence hémorragique, il est nécessaire de traiter un patient avec le même facteur antihémophilique et d'éviter l'alternance des médicaments; ceci pour des raisons évidentes de pharmacovigilance et pour permettre le suivi national de pharmacovigilance des hémophiles.

Centre régional de traitement de l'hémophilie (CRTH)

En France, la prise en charge des patients hémophiles est réalisée par les centres régionaux de traitement de l'hémophilie. Ces centres sont chargés du diagnostic, du suivi, du traitement de ces patients mais aussi de la coordination des soins entre les différents services spécialisés impliqués dans la prise en charge des hémophiles.

DDAVP/FVIII ou FvW

Une alternative thérapeutique à la substitution par le facteur VIII chez l'hémophile A mineur est la desmopressine ou DDAVP. Elle peut suffire à traiter ou prévenir des hémorragies modérées et mineures à condition que le facteur VIII soit supérieur à 10 % et qu'un test thérapeutique préalable ait montré son efficacité.

La desmopressine est également efficace dans la maladie de Willebrand de type I modéré.

Wilstart/Wilfactin

Le choix du traitement est fonction de la sévérité de la maladie de Willebrand et de son type.

Ainsi :

- chez les sujets dont le taux de facteur VIII est supérieur à 20 %, le traitement préventif et curatif des hémorragies nécessitera, en principe, l'emploi de *Wilfactin*, à débiter si possible 12 h avant en cas de chirurgie programmée ;
- chez les sujets dont le taux de facteur VIII est inférieur à 20 %, le traitement préventif et curatif des hémorragies nécessitera l'association FVIII + FvW (ou *Wilstart*). Après 24 à 48 h, le FvW (*Wilfactin*) seul peut suffire.

Dans les deux cas, l'administration doit être renouvelée toutes les 12 h puis toutes les 24 h, en fonction des résultats du suivi biologique.

DÉFICITS ACQUIS (Anonyme, 1995)

Surdosage aux AVK. Avitaminoses K

Le traitement et la prévention des accidents hémorragiques secondaires aux AVK reposent sur l'utilisation de PPSB (*Kaskadil* ou *Octaplex*) et/ou de vitamine K qui est

guidée par l'examen clinique et les résultats biologiques (Commission AMM de l'Afssaps, avril 2003) :

- si l'INR est au-dessus de la zone thérapeutique mais inférieur à 5 et si le patient n'a pas de manifestation hémorragique ou ne nécessite pas une correction rapide de la coagulation avant chirurgie : supprimer la prochaine prise, reprendre le traitement à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu. Si l'INR est très voisin de l'INR souhaité, réduire directement la dose quotidienne sans suppression de dose ;
- si l'INR est supérieur à 5 mais inférieur à 9 et si le patient n'a pas de manifestation hémorragique autre que mineure (gingivorragie ou épistaxis provoquée) :
 - en l'absence de facteur de risque hémorragique, supprimer une ou 2 prises d'AVK, mesurer l'INR plus fréquemment et reprendre l'AVK à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu,
 - lorsque le patient présente d'autres risques hémorragiques, supprimer une prise et donner de la vitamine K : soit 1 à 2,5 mg par voie orale, soit 0,5 à 1 mg en perfusion lente sur une heure ;
- si l'INR est supérieur à 9, en l'absence de saignement, supprimer une prise et donner de la vitamine K : soit 3 à 5 mg par voie orale, soit 1 à 1,5 mg en perfusion lente sur une heure, ce qui permet une réduction de l'INR en 24 à 48 heures, puis reprendre l'AVK à dose plus faible. Surveiller l'INR fréquemment et répéter si nécessaire le traitement par vitamine K ;
- si une correction rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire en cas de manifestation hémorragique grave ou de surdosage majeur en AVK (par exemple INR supérieur à 20), utiliser une dose de 10 mg de vitamine K par voie intraveineuse lente, associée selon l'urgence à du plasma frais congelé (PFC) ou à un concentré de facteur vitamino-K dépendant (PPSB). L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures ;
- en cas d'acte chirurgical chez un patient sous traitement AVK équilibré, lors d'une chirurgie programmée, l'interruption du traitement par AVK et l'instauration ou non d'un traitement antithrombotique substitutif par héparine dépend de la durée minimale d'arrêt du traitement AVK et du risque thromboembolique :
 - si le risque est élevé, on procédera à un relais par héparine standard 24 à 72 h après l'arrêt des AVK (fonction de la demi-vie du produit). L'héparine sera stoppée 6 h avant l'intervention, puis reprise 12 h après et poursuivie jusqu'à l'équilibre du traitement par AVK,
 - si le risque thrombotique est faible, le relais par héparine standard n'est pas indispensable. L'interruption l'avant-veille ou la veille de l'intervention des AVK associée à l'administration orale de vitamine K peut être suffisante. Les AVK seront repris le soir de l'intervention,
 - en cas d'urgence chirurgicale, l'administration de PPSB est nécessaire afin d'obtenir le plus rapidement possible une hémostase compatible avec l'acte invasif.

Au cours des avitaminoses K survenant en dehors du traitement par AVK, l'administration IV ou IM de vitamine K, une à deux fois par semaine permet de prévenir ou de corriger le déficit.

Coagulation intravasculaire disséminée

Le traitement d'une CIVD repose d'abord sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie causale infectieuse, chirurgicale, etc. Dans un second temps, la correction des anomalies de l'hémostase peut s'avérer nécessaire lorsque le risque thrombotique ou hémorragique est au premier plan. En dehors des hémopathies aiguës, la stratégie thérapeutique est controversée, et dans tous les cas elle doit être adaptée à chaque situation clinique (De Jonge, 1998 ; Balk, 1998).

► Traitement substitutif

Un traitement substitutif est indiqué en cas de saignement déclaré, chez les patients requérant un acte invasif ou présentant un risque de complication en cas d'hémorragie.

L'administration de **PFC** corrige l'hypocoagulabilité par l'apport des facteurs consommés en excès et permet d'optimiser le remplissage vasculaire. L'utilisation simultanée de **concentrés plaquettaires** est licite au cours des CIVD cliniquement hémorragiques lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/L$ ou en l'absence de signe hémorragique lorsque la thrombopénie est sévère, inférieure à 20×10^9 plaquettes/L.

L'utilisation du **fibrinogène** (*Clottagen*) pourrait favoriser la persistance des saignements par la production de produits de dégradation de la fibrine (PDF). Néanmoins, en cas d'hypofibrinogénémies profondes ($< 1 \text{ g/L}$), l'administration de fibrinogène est envisagée (anonyme, 1995).

L'utilisation concomitante d'**ATIII** paraît indiquée notamment au cours des CIVD d'origine obstétricale (dysgravidie, éclampsie, HELLP syndrome, stéatose aiguë gravidique) et des états septiques graves. Elle est associée à une tendance à la réduction de la mortalité, à une réduction significative de l'incidence des défaillances multiviscérales et de la durée de séjour en réanimation. La posologie optimale est encore débattue. Il semble néanmoins que seules des fortes posologies permettent d'obtenir les taux d'ATIII supraphysiologiques (150 à 200%) nécessaires (Fourrier, 1998).

► Traitement anticoagulant

Le recours à l'**héparine standard** au cours des CIVD en général est un élément controversé. Aucune étude randomisée n'a montré clairement son intérêt et une augmentation du risque hémorragique a été rapportée. Si elle semble intéressante lors de CIVD à expression thrombotique, son utilisation impose une surveillance clinique et biologique étroite. Les **héparines de bas poids moléculaire** sont une alternative thérapeutique, associée à une meilleure tolérance que l'héparine standard par diminution de l'incidence des défaillances multiviscérales et de la fréquence des manifestations hémorragiques.

Le **PPSB** est formellement contre-indiqué, même en cas de CIVD modérée ou chronique. Il contient des facteurs de coagulation activés qui risquent d'entretenir ou d'aggraver le processus de consommation.

Des stratégies complémentaires sont actuellement en cours d'évaluation : hirudine recombinante, protéine C, thrombomoduline, inhibiteurs du FT (facteur tissulaire).

Insuffisance hépatocellulaire

Les hémorragies massives observées au décours de cirrhoses hépatiques en phase terminale sont souvent au-delà de toute ressource thérapeutique, exceptée la transplantation hépatique. Les hémorragies spontanées ou post-traumatiques observées dans le cadre d'une IHC nécessitent une prise en charge spécifique, adaptée aux résultats biologiques. Elle comprend :

- l'administration de **PFC**, afin de maintenir le taux des différents facteurs de coagulation à environ 30 %. Il n'existe pas d'indication transfusionnelle pour des taux supérieurs à 40 % ;
- l'administration de **fibrinogène** (*Clottagen*), afin d'obtenir un taux circulant supérieur à 1 g/L ;
- l'administration de **vitamine K** n'est utile qu'en cas de cholestase associée.

C'est uniquement en cas d'hémorragies rebelles que l'on pourra avoir recours aux **antifibrinolytiques** (aprotinine ou acide tranexamique) (Anonyme, 1995).

Autoanticorps anticoagulants circulants

Il convient de distinguer la prise en charge des saignements aigus ou des situations chirurgicales, du traitement de fond (non développé dans ce chapitre) visant à éradiquer la production des auto-Ac.

Le traitement ou la prévention des saignements varie en fonction de la nature et du titre de l'auto-Ac. Dans le cas d'auto-Ac anti-FVIII, l'apport de FVIII plasmatique ou recombinant est souvent inefficace, même pour des titres faibles. Des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées telles que l'utilisation de la desmopressine (*Minirin*) qui est efficace dans certains cas mais doit être réservée aux manifestations hémorragiques mineures. En cas de titres élevés, on peut recourir à des **complexes prothrombiniques activés** (*Feiba*) ou du **FVII activé recombinant** (*Novoseven*). Lorsque l'inhibiteur est dirigé contre un autre facteur que le FVIII, le traitement substitutif est adapté au cas par cas. La **desmopressine** s'est montrée efficace en cas d'auto-Ac anti-FvW. Les **PFC** ou **CP** sont proposés en cas d'auto-Ac anti-FV.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie initiale

Elle est déterminée en fonction du taux à atteindre pour stopper une hémorragie ou prévenir les saignements en situation chirurgicale.

Pour les facteurs antihémothromphiliques, les posologies données à titre indicatif concernent les administrations discontinues.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

Actuellement, un certain nombre de facteurs antihémo-philiques (les facteurs VIII, les facteurs IX, le facteur VII activé, et le facteur de Willebrand) ont été évalués pour leur administration en perfusion continue. Ceci permet de maintenir des taux circulants stables, particulièrement intéressants en situation chirurgicale.

► Patients porteurs d'une hémophilie A mineure ou d'une maladie de von Willebrand répondant à la desmopressine

L'effet hémostatique de la desmopressine apparaît en 30 à 90 min (tableau 27.11), dure 6 à 12 h et s'épuise après 5 à 6 injections (phénomène de tachyphylaxie). Il réapparaît deux à 8 jours après l'arrêt de l'administration par reconstitution des stocks.

Avant de l'utiliser en thérapeutique, il est nécessaire de réaliser un test d'efficacité.

• Test à la desmopressine

- avant la perfusion : TCA, TS, dosages du FVIII : C, du FvW : Ag et du FvW : Rco ;
- perfusion IV lente (20 à 30 min) de 0,3 à 0,4 µg/kg de *Minirin* dilué dans 50 mL de sérum physiologique, chez le sujet allongé (surveillance clinique de la tension artérielle et du pouls) ;
- une heure, 4 heures puis éventuellement 8 ou 12 heures après la perfusion : mesure du TCA, dosages du facteur VIII : C, du FvW : Rco (numération plaquettaire, ionogramme vers la 4^e ou 8^e heure seulement).

Chez le sujet âgé, la posologie est de 0,2 µg/kg ; chez l'enfant, elle est de 0,2 à 0,3 µg/kg.

En cas de tachyphylaxie, la stratégie doit être adaptée au risque hémorragique avec arrêt du *Minirin* et relais par un concentré de facteur (VIII ou de Willebrand) puis le *Minirin* pourra être repris 5 à 7 jours après son arrêt.

► Patients porteurs d'hémophilie A ou B sans inhibiteur (tableau 27.12)

La posologie doit être adaptée en fonction du taux plasmatique du facteur déficient à obtenir et en fonction de l'importance de l'hémorragie ou de la chirurgie.

► Patients porteurs d'une hémophilie A ou B avec inhibiteurs

• Faibles répondeurs (taux d'anticoagulant circulant constamment inférieur à 5 UB)

Il est habituel d'essayer de saturer l'inhibiteur par administration de fortes doses de facteurs antihémo-philiques.

• Forts répondeurs (taux d'inhibiteurs supérieur à 5 UB)

Différentes stratégies thérapeutiques sont envisageables (tableau 27.13).

Les posologies sont données à titre indicatif. La posologie et la fréquence d'administration seront fonction de la gravité de l'hémorragie, de l'efficacité clinique, du suivi biologique et du taux d'inhibiteur.

Tableau 27.11. Posologies de la desmopressine en fonction du risque hémorragique.

Risques	Posologies de desmopressine
Hémorragies mineures	IV : 0,3 µg/kg en perfusion de 20 à 30 min dans 50 mL de sérum physiologique. Si réponse favorable, renouvellement de la perfusion toutes les 12 à 24 h, 2 à 3 fois au maximum. Voie nasale : administration de 150 µg (1 seule pulvérisation nasale) pour un poids inférieur à 50 kg ou 300 µg (soit 150 µg à pulvériser dans chaque narine) pour un poids supérieur à 50 kg. Cela toutes les 12 heures, au maximum pendant 48 h.
Chirurgies mineures	Immédiatement avant l'acte : 0,3 à 0,4 µg/kg en IV, à répéter toutes les 12 h si nécessaire jusqu'à épuisement de l'efficacité jugée sur les dosages biologiques.

Tableau 27.12. Taux plasmatiques à atteindre et posologies recommandées en fonction du type d'hémorragies et/ou de chirurgie chez les hémophiles A et B sans inhibiteurs.

	Taux plasmatiques nécessaires (% de la normale) Posologies (à titre indicatif)	
	Hémophilie A	Hémophilie B
Hémorragies mineures	15 à 30 % pendant au moins 1 jour, soit : 15-25 UI de facteur VIII/kg pendant 1 à 3 jours ou jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique	25 à 30 % pendant au moins 1 jour, soit : 30 UI de facteur IX/kg pendant 1 à 3 jours ou jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique
Hémorragies modérées à majeures Chirurgies mineures	30 à 50 %, soit : 25-30 UI de facteur VIII/kg toutes les 8 à 24 h pendant 3 jours ou plus jusqu'à cicatrisation	30 à 50 %, soit : 30-60 UI de facteur IX/kg toutes les 12 h pendant 3 jours ou plus jusqu'à cicatrisation
Hémorragies majeures mettant en jeu le pronostic vital Chirurgies majeures Fractures	50 à 100 % pendant 7 jours puis 30 à 50 % pendant 7 jours supplémentaires, soit : une première dose de 50 UI/kg puis demi-doses toutes les 8 à 24 h jusqu'à disparition du risque vital	50 à 100 % pendant 7 jours puis 30 à 50 % pendant 7 jours supplémentaires, soit : 80-100 UI/kg toutes les 12 h jusqu'à disparition du risque vital

Tableau 27.13. Posologies des complexes prothrombiniques activés, du facteur VIII porcin et du facteur VII activé en fonction du type d'hémorragies chez les hémophiles A et B avec inhibiteurs.

	<i>Feiba</i>	<i>Novoseven</i>
Accidents mineurs	50-75 U/kg/12 h	90 µg/kg (4,5 kUI/kg) en IV lente toutes les 2 à 6 h
Accidents graves Chirurgie	100 U/kg/12 h Chirurgie : 50-100 U/kg/6 h à J1 puis 50-100 U/kg/12 h (jamais de perfusion continue)	90 µg/kg (4,5 kUI/kg) en IV lente toutes les 2 h Chirurgie : 120 µg/kg immédiatement avant l'intervention, à renouveler toutes les 2 h pendant 48 h Poursuite de la substitution selon le risque hémorragique en allongeant l'intervalle de dose

► Patients porteurs d'une maladie de Willebrand

Il existe actuellement trois possibilités thérapeutiques : la desmopressine et les concentrés de facteur de Willebrand : *Wilfactin* et *Wilstart*. Les données présentées dans le tableau 27.14 peuvent varier en fonction des résultats des contrôles de coagulation effectués une heure après la première injection et juste avant l'injection suivante (Authier, 1997).

► Surdosage aux AVK

L'administration d'1 UI/kg de PPSB, exprimé en FIX, augmente le TP de 1,5 % (taux de récupération = 1,5 %). L'objectif de la première injection, qui peut être suffisante, est l'obtention d'un TP supérieur ou égal à 50 %. La posologie initiale dépend donc de trois éléments : le poids du patient, le TP de base et le TP à atteindre.

Par exemple, chez un patient de 70 kg présentant un TP de base à 10 %, il est nécessaire d'administrer 2 000 UI de PPSB pour atteindre un TP à 50 %. Lors d'une administration simultanée de vitamine K, les posologies recommandées sont de 5 à 10 mg par voie orale en

l'absence de syndrome hémorragique, 20 à 125 mg/j *per os* en cas d'intoxication massive aux AVK, en relais du PPSB.

► Avitaminose K en dehors d'un traitement par AVK

La vitamine K, à la posologie de 10 mg par voie IV ou IM, une à deux fois par semaine, permet de prévenir le déficit en cas de rétention biliaire ou d'alimentation parentérale prolongée. L'injection IM est contre-indiquée lorsque le déficit est installé, car des hématomes au point d'injection sont possibles.

► Coagulation intravasculaire disséminée

La posologie initiale du plasma frais congelé est de 10 à 20 mL/kg selon la profondeur du déficit.

Chez l'adulte, comme chez l'enfant, les concentrés plaquettaires sont transfusés en première intention à la posologie de 0,5 à 1×10^{11} plaquettes pour 10 kg de poids corporel. L'efficacité transfusionnelle peut être appréciée 1 à 2 heures (puis 8 h) après la première transfusion par la réalisation d'une numération plaquettaire.

Tableau 27.14. Stratégie de traitement des accidents hémorragiques dans la maladie de Willebrand.

	Type I Déficit quantitatif modéré et type II a Anomalie qualitative	Type II b-N et variant Anomalie qualitative	Type III Déficit quantitatif total
	desmopressine efficace		desmopressine contre-indiquée risque d'agrégation plaquettaire
		Taux de F VIII : C > 20 %	Taux de F VIII : C < 20 % Taux de F VIII toujours < 20 %
Hémorragie	desmopressine (posologies voir tableau 27.11) dans les hémorragies ou les chirurgies mineures à modérées	<i>Wilfactin</i> : 50 UI/kg toutes les 12 à 24 h	Facteur VIII + Facteur von Willebrand (<i>Wilstart</i>) : 50 UI/kg de FvW : Rco +30-50 UI/kg de FVIII toutes les 12 à 24 h Après 24 à 48 h de substitution, passage au facteur von Willebrand car le taux de FVIII reste supérieur à 50 %
Chirurgie programmée		12 à 24 h avant l'intervention, <i>Wilfactin</i> , 50 UI/kg à répéter 30 min avant le geste	
Chirurgie urgente		<i>Wilfactin</i> 50 UI/kg	Facteur VIII + Facteur von Willebrand (<i>Wilstart</i>) : 50 UI/kg de FvW : Rco +30-50 UI/kg de F VIII

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

L'administration de 1 UI/kg d'ATIII (*Aclofine*) augmente le taux circulant de 1,5 %. La posologie est donc étroitement corrélée aux taux plasmatiques à atteindre. La dose initiale recommandée par l'autorisation de mise sur le marché est « de 40 à 50 UI/kg, voire 100 UI/kg, notamment en cas de CIVD ». Les modalités d'administration optimales (injections discontinues, perfusion continue) ne sont pas clairement définies. Le rythme des injections est aussi difficile à déterminer, lié à la cinétique de la consommation d'ATIII qui doit être suivie par un dosage plasmatique régulier, toutes les 12 h en phase aiguë.

En cas d'administration de fibrinogène (*Clottagen*), la dose à administrer dépend du taux de base, du taux à atteindre et du poids du patient, selon la relation suivante :

Dose (en g) = [taux cible (g/L) – taux de base (g/L)] × 0,04 × poids du patient (kg)

Le taux cible se situe entre 0,8 et 1,5 g/L au-delà duquel il existe un risque thrombotique.

La posologie recommandée d'héparine standard (5 à 15 UI/kg/j) est débattue, ainsi que les modalités d'administration : sous-cutanée discontinue versus IV continue au pousse-seringue électrique.

► Insuffisance hépato-cellulaire

Dans le cadre de lésions post-traumatiques ou d'hémorragies spontanées, les posologies du **PFC** et du **fibrinogène** sont identiques à celles décrites dans le paragraphe précédent.

En cas de recours aux antifibrinolytiques lors d'hémorragies rebelles au traitement habituel, l'**aprotinine** (*Trasylol*) est administrée à la posologie de 250 000 à 500 000 UIK par voie IV lente, puis 100 000 UIK une à 2 heures après, si nécessaire. L'**acide tranexamique** (*Exacyl*) est habituellement utilisé à la posologie de 10 mg/kg par voie IV lente.

Adaptation posologique en fonction des résultats biologiques

► Facteurs de la coagulation

L'efficacité de la perfusion de facteurs de la coagulation est évaluée par mesure du taux de facteur circulant, soit une heure après l'injection (taux circulant « au pic »), soit juste avant la perfusion suivante (taux résiduel). Le résultat obtenu permet d'ajuster le traitement soit en faisant varier la posologie, soit en faisant varier l'intervalle de doses. En situation de risque hémorragique majeur, le taux résiduel doit être > 50 %.

En cas de traitement par perfusion continue, la mesure du taux plasmatique de facteur peut être réalisée à tout moment de la journée puisque ce taux reste stable.

En cas de traitement par un complexe prothrombinique activé, la surveillance biologique consiste essentiellement à détecter les marqueurs de CIVD. Il n'existe pas de test permettant de surveiller précisément l'efficacité du traitement.

En cas de traitement par facteur VII activé, au-delà de 3 injections, une surveillance biologique par dosages des PDF, du facteur VII et par mesure du temps de Quick (TQ) est nécessaire. Le but est d'obtenir un allongement

du TQ à 7-8 s (normale à 12-13 s), ce qui correspond à un taux minimum de facteur VII coagulant de 4 à 5 000 %.

En cas de traitement par facteur de Willebrand, le but est de maintenir le taux de FvW : Rco supérieur ou égal à 60 % et le taux de F VIII : C égal à 40 %.

► PPSB (*Kaskadil* ou *Octaplex*)

Le recours à une seconde dose est rare en dehors des intoxications massives aux AVK. Dans tous les cas, l'efficacité de la première administration est évaluable 30 à 60 min après, par la mesure du TP.

► Plasma frais congelé

Les besoins en PFC sont à adapter aux résultats biologiques et à l'état hémodynamique du malade afin de prévenir toute surcharge volémique.

► Concentrés plaquettaires

La méthode la plus simple pour évaluer l'efficacité d'une transfusion de plaquettes est la comparaison des numérations plaquettaires avant et 1 heure, puis 8 heures après la transfusion. Au cours des CIVD, la recirculation plaquettaire et la survie des plaquettes transfusées sont diminuées. Le rythme transfusionnel doit donc être adapté à chaque patient, afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à $40 \times 10^9/L$ jusqu'à 48 h après l'arrêt de la CIVD (Miclea, 1996).

► Antithrombine III

Les doses seront adaptées à l'état clinique et aux résultats biologiques. Lors de l'administration simultanée d'héparine, une surveillance régulière et rapprochée du TCA et de l'héparinémie par un spécialiste de l'hémostase s'impose, en raison de l'accroissement du risque hémorragique.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Modalités de conservation des facteurs de coagulation

Tous les MDS se présentent sous forme d'un lyophilisat. Les modalités de conservation sont variables suivant les spécialités :

- entre + 2 et + 8 °C : *Facteur VII LFB*, *Novoseven*, *Advate*, *Octaplex* ;
- entre + 2 et + 8 °C avec une conservation possible pendant 1 mois, à une température inférieure à 25 °C (à condition de l'utiliser durant ce mois) : *Benefix*, *Feiba* ;
- entre + 2 et + 8 °C avec une conservation possible pendant 2 mois, à une température inférieure à 25 °C (à condition de l'utiliser durant ces 2 mois) : *Helixate* ;
- entre + 2 et + 8 °C avec une conservation possible pendant 3 mois, à une température inférieure à 25 °C (à condition de l'utiliser durant ces 3 mois) : *Kogenate Bayer*, *Refacto* ;
- entre + 2 et + 8 °C avec une conservation possible pendant 6 mois, à une température inférieure à 25 °C (à condition de l'utiliser durant ces 6 mois) : *Factane*, *Betafact*, *Wilstart* ;

- à une température inférieure à 25 °C : *Acloline*, *Clottagen*, *Wilfactin*, *Kaskadil*.

Modalités de conservation des produits sanguins labiles

Après dispensation par les établissements de transfusion sanguine, il est impératif de respecter les conditions de conservation des CP dans les unités de soins : entre + 20 et + 24 °C. Mais il est préférable de les transfuser sans délai.

Modalités de reconstitution des solutions de médicament dérivé du sang

Le lyophilisat se dissout à température ambiante avec de l'eau pour préparation injectable (eau PPI) de la solution, généralement fournie.

Après reconstitution, il ne faut jamais les mélanger à un solvant (glucose, Ringer, etc.) et la solution reconstituée doit être administrée immédiatement. Cette notion est également valable pour *Kaskadil* et *Octaplex*, bien que la solution reconstituée soit stable plus de 3 heures. **En aucun cas d'autres produits ne doivent être mélangés avec quelque MDS que ce soit.**

• Pour reconstituer la solution

- mise en solution aseptique à l'aide de l'aiguille de transfert et du flacon de solvant fournis ;
- agiter doucement par rotation en évitant de faire mousser ;
- enfin aspirer le produit dans une seringue stérile à l'aide de l'aiguille-filtre.

Remarque. — Il ne faut jamais laisser en attente un complexe prothrombinique activé dissout dans un flacon en verre mais au contraire le mettre immédiatement dans une seringue plastique pour éviter toute activation.

Modalités d'administration des médicaments dérivés du sang

L'injection est réalisée par voie intraveineuse lente, sur une voie réservée aux MDS.

La vitesse d'administration maximale est variable en fonction des médicaments :

- 2 mL/min : facteur VIII (plasmatique et recombinant), *Octaplex* (débuter à 1 mL/min puis 2 à 3 mL/min) ;
- 2 U/kg/min : *Feiba* ;
- 4 mL/min : facteur VII, *Betafact*, *Wilfactin*, *Wilstart*, *Kaskadil*, *Clottagen*, *Acloline*.

Pour *Novoseven*, l'administration se fait par injection intraveineuse en 2 à 5 min, dans les 3 heures suivant la reconstitution de la solution.

Modalités d'administration des produits sanguins labiles

Toute transfusion de PSL doit être précédée d'un contrôle prétransfusionnel de compatibilité ABO au lit du malade.

Les CP s'administrent par voie IV stricte en perfusion lente (10 à 15 mL/min), avec une tubulure munie d'un filtre de 170 µm de diamètre. Comme dans le cas des MDS, aucun produit ne doit être additionné à la poche et on évitera, sauf urgence vitale, l'administration simultanée d'un autre produit sur la même voie d'abord. Au cours de transfusion massive de CP, on pourra avoir recours à un réchauffeur de tubulure. Chaque transfusion doit se pratiquer sous surveillance étroite en raison de la survenue fréquente (10 % des cas) de réaction de frissons-hyperthermie.

Modalités de dispensation des facteurs antihémophiliques

Si le traitement de la phase aiguë d'un accident hémorragique est réalisé en milieu hospitalier, il est possible de le poursuivre en ambulatoire. De plus, les hémophiles peuvent dès les premiers signes d'hémarthroses se perfuser à domicile.

Les MDS sont soumis à une prescription hospitalière.

L'administration est réalisée soit par une infirmière à domicile, soit par le patient préalablement « formé ».

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Effets communs à tous les médicaments dérivés du sang

Risque infectieux. — Malgré les mesures prises pour limiter ce risque, celui-ci n'est pas nul quand on traite des patients avec des produits d'origine biologique.

QUE FAIRE ? Il est donc nécessaire :

- d'en informer le patient (circulaire n° 98/231 du 9 avril 1998) ;
- de vacciner les sujets porteurs d'un déficit chronique, contre l'hépatite B et contre l'hépatite A (circulaire DGS/DH 93 N°42 du 28 mai 1993) ;
- de réaliser des suivis des anticorps anti-VIH et anti-VHC ;
- de colliger l'ensemble des informations de perfusion (dont les numéros de lots) sur le carnet d'hémophile du patient, et donc d'assurer la traçabilité.

Intolérances. — L'administration de concentrés de facteurs de coagulation est généralement bien tolérée. Des réactions de type allergique ont été décrites, notamment en cas de vitesse de perfusion trop rapide.

QUE FAIRE ? Concernant les patients porteurs de déficits de l'hémostase, il est recommandé :

- de ne jamais faire d'injection en IM. Si cela est nécessaire, il faut réaliser une injection sous-cutanée en comprimant la région concernée ;
- en cas de traumatisme, de ne jamais différer le traitement substitutif ;
- en cas de traumatisme crânien, d'administrer d'abord le traitement substitutif avant de faire un scanner cérébral, par exemple.

Effets spécifiques

► Facteurs antihémophiliques

Apparition d'un anticorps anticoagulant circulant (ACC) chez les hémophiles. — Le risque d'apparition d'un ACC est maximum au début du traitement substitutif.

QUE FAIRE ? Il est recommandé d'effectuer un examen systématique de surveillance : un tous les 3 mois ou un toutes les 5 à 10 substitutions chez l'hémophile sévère et cela jusqu'à 100 JCPA (journées cumulées de présence de l'antigène) puis une à deux fois par an ultérieurement.

Cet examen est à pratiquer, au mieux, entre le 15^e et le 20^e jour post-injection.

► Desmopressine (*Minirin*)

En raison de son action sur la fibrinolyse, son administration est associée à un traitement antifibrinolytique (acide tranéxamique, *Exacyl* 3 à 4 g/j en ampoules buvables) en cas de chirurgie ORL ou dentaire.

En général, la tolérance est bonne et les effets indésirables bénins : flush facial, tachycardie, céphalées, crampes abdominales, hypotension modérée et transitoire. Une restriction des boissons est conseillée pendant 24 h en raison du risque de rétention hydrique.

La desmopressine est contre-indiquée chez :

- les nourrissons (moins de 2 ans).
- les sujets âgés hypertendus.
- les coronariens.
- les porteurs d'insuffisances corticotropes.
- la femme enceinte.

et doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsies et chez les migraineux.

► PPSB (*Kaskadil* et *Octaplex*)

Le PPSB est contre-indiqué en cas de risque de thrombose ou de CIVD, au cours du syndrome hémorragique du nouveau-né et en cas d'allergie à l'un des constituants de la préparation. Au cours du syndrome hémorragique du nouveau-né par insuffisance en vitamine K, le PFC et la vitamine K doivent être utilisés en raison du risque thrombotique du PPSB.

► Aprotinine

Le risque majeur lié à l'utilisation de l'aprotinine est le risque allergique, notamment en cas de réadministration. Cette protéine d'origine bovine peut déterminer dans les 6 mois, la production d'anticorps chez 25 à 50 % des malades en ayant reçu.

Il est donc justifié d'informer les patients traités d'éviter toute réutilisation dans les 6 mois suivant une exposition et d'administrer une dose test (0,5 mL) avant tout nouveau traitement.

► Plasma frais congelé et concentrés plaquettaires

La compatibilité ABO doit être impérativement respectée lors de l'administration de ces deux types de produits. Le non-respect de cette règle expose le receveur à un risque d'hémolyse.

Ces produits contiennent toujours des quantités minimales de globules rouges pouvant être à l'origine d'une allo-immunisation à l'AgD. En cas d'indisponibilité de produits Rhésus négatif, cette allo-immunisation doit être prévenue chez les patients Rh négatif par l'administration d'une dose unique d'immunoglobulines anti-D par voie IV.

• Plasma frais congelé

Le PFC est contre-indiqué en cas d'intolérance connue au plasma, de surcharge volémique et d'insuffisance cardiaque décompensée.

• Concentrés plaquettaires

Deux principales complications peuvent survenir lors de l'administration de plaquettes :

- réactions frissons-hyperthermie (10 % des actes transfusionnels) imposant l'arrêt de la transfusion et la surveillance du patient ;
- allo-immunisation anti-HLA chez les polytransfusés, dont la prévention repose sur l'utilisation de produits déleucocytés.

CONSEILS AU PATIENT

Patients porteurs d'un déficit constitutionnel

- Posséder et conserver sur soi, une carte et un carnet de santé spécifique aux anomalies de la coagulation : cela permettra en cas d'accident hémorragique de mettre en route le traitement, dans les plus brefs délais.
- Avoir un suivi au minimum annuel dans un centre spécialisé.
- Pour les patients qui s'autoperfusent, connaître les modalités de conservation, de reconstitution (règles d'asepsie rigoureuse) et de perfusion du facteur employé.
- Communiquer ses coordonnées exactes à la pharmacie hospitalière qui dispense les facteurs de coagulation afin d'être facilement informé d'un rappel de lots.
- Être informé du risque résiduel lié à l'emploi de médicaments dérivés du sang.

Patients porteurs d'un déficit acquis

L'information des patients traités par AVK doit être systématique et inclure la notion d'interactions médicamenteuses (très nombreuses), d'interactions avec l'alimentation, d'observance thérapeutique et de risques liés à l'anticoagulation. Tout saignement spontané chez ces patients doit entraîner une consultation et un contrôle biologique afin de réévaluer le traitement.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent connaître les conséquences de leur pathologie sur l'hémostase (diminution de la synthèse hépatique de nombreux facteurs de coagulation) et les risques qui lui sont liés. Ils doivent être porteurs d'un document mentionnant leur traitement par AVK, les posologies et les résultats du suivi (INR ou TP).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Anomalies de la coagulation

Les déficits congénitaux concernent en général un seul facteur de la coagulation, alors que les déficits acquis concernent habituellement plusieurs facteurs.

Dans les déficits congénitaux

- Les manifestations cliniques varient suivant la sévérité du déficit : les hémorragies spontanées apparaissent en cas de déficit sévère, jamais en cas de déficit modéré ou mineur.
- Les circonstances de diagnostic varient également en fonction de la sévérité du déficit : dès la naissance dans les déficits sévères, lors d'un bilan de coagulation ou d'un traumatisme dans les déficits modérés.
- Le traitement est principalement substitutif, par l'apport du facteur déficitaire :
 - les concentrés sont d'origine humaine ou recombinante,
 - il faut respecter le traitement habituel du patient,
 - il ne faut pas oublier la place de la desmopressine.
- La surveillance biologique régulière :

- apparition des anticorps antifacteur,
- suivi des marqueurs infectieux.

Dans les déficits acquis

- Les déficits acquis sont secondaires à un problème sous-jacent (pathologie, traitement médicamenteux) dont la résolution est nécessaire pour la résolution du trouble de la coagulation.
- Le diagnostic est fait à l'occasion d'un syndrome hémorragique : tout saignement, même minime, difficile à contrôler, doit être pris en considération.
- La prise en charge thérapeutique doit être rapide : mise en jeu du pronostic vital.
- Si certaines stratégies de traitement sont clairement établies, d'autres sont largement débattues et soumises aux résultats d'études internationales en cours.
- De nombreux produits utilisés sont d'origine humaine, dont l'utilisation coûteuse doit être raisonnée et limitée aux réelles indications.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : hémophilie acquise Une jeune femme de 22 ans est adressée aux urgences pour douleur abdominale aiguë. Dans ses antécédents on ne note qu'une appendicectomie dans l'enfance et une grossesse 10 mois plus tôt non compliquée et menée à terme. L'accouchement était eutocique par voie basse sous analgésie péridurale lombaire pendant toute la durée du travail. Aucun traitement n'est relevé hormis une contraception orale. L'interrogatoire retrouve une douleur abdominale d'apparition brutale prédominant à droite sans caractère évocateur. Les dernières règles remontent à 12 jours. La patiente est apyrétique. Une échographie abdominale retrouve une hémorragie intrakystique ovarienne droite sans épanchement.

Le bilan biologique fait en urgence est le suivant :

- TCA : 69 s (témoin 30 s) ;
- TP : 76 %.

Suite à ces résultats et avant la chirurgie programmée, un bilan complémentaire de l'hémostase est demandé :

- facteur VIII : 4 % ;
- facteur IX : 105 % ;
- facteur XI : 84 % ;
- D-dimères négatifs ;
- fibrinogène : 4,5 g.

QUESTIONS

1. Quelle pathologie peut être à l'origine de ces manifestations cliniques ?

- Hémophilie A.
- Hémophilie B.
- Maladie de Willebrand.
- Hémophilie A acquise.
- Déficit en facteur XI.

2. Quels examens permettront de confirmer le diagnostic ?

- Dosage du facteur *von Willebrand* antigène.
- Recherche d'anticoagulants circulants.
- Dosage de l'activité ristocétine.
- Dosage du facteur VII.

3. Quelle(s) thérapeutique(s) peut-on employer pour traiter cette urgence ?

- Cœlioscopie en urgence pour kystectomie et hémostase locale en urgence.
- Report de la chirurgie avec surveillance + traitement symptomatique.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

c) Mise en place d'un traitement immunosuppresseur : corticothérapie (prednisolone 1 mg/kg/3 sem) + cyclophosphamide pendant 6 semaines.

d) Injection de facteur XIII.

La patiente, après 2 jours d'hospitalisation, se plaint de douleurs nettement plus importantes et une échographie révèle un tableau d'urgence hémorragique. L'intervention chirurgicale doit être réalisée.

4. Quelle(s) thérapeutique(s) peut-on employer pour traiter cette urgence hémorragique durant et après la chirurgie ?

a) Injection de facteur VIII 25-30 UI/kg toutes les 8 à 24 h jusqu'à cicatrisation.

b) Injection de *Feiba* 70 UI/kg toutes les 12 heures jusqu'à cicatrisation.

c) Injection de PPSB 1 UI/kg toutes les 6 heures.

d) Injection de *Novoseven* : 90 à 100 µg/kg toutes les 2 heures jusqu'à cicatrisation.

RÉPONSES

1. d)

TCA élevé – facteur VIII effondré – aucun historique de maladie de l'hémostase.

2. b)

3. b), c) Aucun intérêt d'injection de facteur VIII du fait de l'existence d'autoanticorps anti-VIII. Chirurgie non urgente pouvant être repoussée sous surveillance. La première urgence est de traiter l'hémophilie acquise, puis d'opérer.

4. b), d) Seul *Feiba* et *Novoseven* ont un intérêt en cas d'hémophilie acquise car présence d'autoanticorps anti-VIII.

Cas n° 2 : déficits acquis en facteur de la coagulation.

Un homme de 55 ans sans antécédent particulier est admis en réanimation pour un état de choc septique secondaire à une pancréatite aiguë. Le tableau clinique se caractérise par un état de choc vasoplégique avec collapsus cardiovasculaire, anurie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, un syndrome hémorragique intense au niveau des voies veineuses d'abord et un purpura ecchymotique des membres.

Le bilan biologique hématologique est le suivant :

Plaquettes : $57 \times 10^9/L$ TCA (malade/témoin) : 62/31.

TP : 46 % TT (malade/témoin) : 20/18.

FVII-X : 57 % ATIII : 45 %.

Fibrinogène : 6,1 g/L PDF : 160.

QUESTIONS

1. Le tableau clinique permet-il une orientation diagnostique ?

2. Quel type de déficit acquis pouvez-vous suspecter ?

a) Hypovitaminose K.

b) CIVD.

c) Ac anticoagulant circulant.

3. Les anomalies biologiques sont-elles en faveur de ce déficit ?

4. Quelles stratégies thérapeutiques proposeriez-vous face à cette CIVD ?

a) Fibrinogène.

b) PFC.

c) Plaquettes.

d) PPSB.

e) ATIII.

RÉPONSES

1. Le tableau clinique se caractérise par une défaillance multiviscérale (cardiocirculatoire, rénale et pulmonaire) dans un contexte de choc septique, justifiant l'admission en Réanimation. Dans ce cadre, la présence d'un syndrome hémorragique important et de taches purpuriques est en faveur d'un trouble acquis de l'hémostase secondaire au sepsis.

2. b) Les états septiques sévères sont toujours associés à une coagulation intravasculaire disséminée. Celle-ci peut être latente, purement biologique ou enfin décompensée, se traduisant par des signes cliniques. Les mécanismes conduisant à cet état sont complexes, associant une activation de la coagulation et une activation de la fibrinolyse.

3. Les signes biologiques mettent en évidence un effondrement des plaquettes, une diminution modérée du TP (FII, FV, FVII et FX) et de l'ATIII. La diminution de ces deux derniers marqueurs est souvent parallèle : consommation simultanée de facteurs procoagulants et d'ATIII anticoagulante. Le fibrinogène et les PDF sont augmentés, signe d'une activation de la fibrinolyse. Les CIVD septiques sont rarement associées à une hypofibrinogénémie.

4. b), c), e)

Il n'existe aucune indication du fibrinogène dans cette situation (taux supérieur à la normale). Le PPSB est contre-indiqué lors des CIVD bien qu'il existe un déficit en facteurs prothrombiniques. Ce produit contient, en faible quantité, des facteurs activés de la coagulation qui risqueraient d'aggraver le processus de consommation. Le PFC permet à la fois d'assurer un remplissage vasculaire face au collapsus cardiovasculaire (en association ou non, selon la gravité, aux amines vasopressives) et d'apporter les facteurs de la coagulation consommés en excès. La thrombopénie profonde associée à un syndrome hémorragique impose l'utilisation de concentrés plaquettaires. Dans ce cas de CIVD septique, l'instauration d'un traitement par ATIII à forte posologie (dose initiale = 100 UI/kg) peut être envisagée (taux d'ATIII = 45 %) afin d'obtenir des taux supraphysiologiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANONYME. — Circulaire N° 98/231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
- ANONYME. — Le traitement des hémorragies. Recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). STV. 1995, 7 (8-Suppl), 47-58.
- AUTHIER S., BOURIN D., CHÉRIN P., COUTURIER V., GUÉNERET L., JOLIVET I., SAUVAGEON H., WALLET P. et le COMITÉ DE RÉDACTION. — Médicaments dérivés du sang. Dossier du CNHIM 1997, XVIII, (2-3).
- BALK R., EMERSON T., FOURRIER F., KRUSE J., MAMMEM E., SCHUSTER H., VINAZZER H. — Therapeutic use of antithrombin concentrate in sepsis. *Semin. Thromb. Hemostas.*, 1998, 24 (2), 183-194.
- BELLON J.-L., SZEFFNER J., CABROL C. — Bases scientifiques et cliniques. In: *Coagulation et cœur artificiel*. Château-Gontier, Masson, 1990, 11-47.
- BIERME R. — Anomalies constitutionnelles de l'hémostase : stratégie de diagnostic. *Revue du Praticien*, 1988, 39 (30), 2665-2668.
- BONEU B., CAZENAVE J.-P. — Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Sogedic-Landais-Issoudun, Troyes, 1997.
- DE JONGE E., LEVI M., STOUTENBEEK P., VAN DEVENTER S. — Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs*, 1998, 55 (6), 767-777.
- DELLA NEGRA M., WORONOFF LEMS M.-C. — *Les médicaments dérivés du sang : albumine, fractions coagulantes, immunoglobulines, antiprotéases et colles biologiques*. Lyon pharmaceutique, 1998, 49, 64-81.
- DOUTREMEPUICH C. — *Hémostase, clinique, biologie, thérapeutique*. Médecine et sciences internationales, Paris, 1981.
- FOURRIER F., JOURDAIN M., TOURNOYS A. — Traitement des coagulations intravasculaires disséminées par l'antithrombine III. STV, 1998, 10 (8), 497-505.
- JONES P. — *L'hémophile et la vie*. Frison-Roche, Gap, 1992.
- LAURIAN Y. — Prise en charge de l'hémophile. *Revue du Praticien*, 1989, 39 (30), 2669-2673.
- MAZURIER C., GOUDEMAND M. — Les hémophiles et leurs traitements. *La Recherche* 1993, 254 (24), 598-604.
- MEYER D. — Syndrome hémorragique par trouble de l'hémostase. *Revue du Praticien*, 1992, 42 (13), 1715-1722.
- MICLEA J.-M. — Transfusion de plaquettes. In: *Actualités en réanimation et urgences*. Arnette Blackwell, Paris, 1996, 205-233.
- MULLER J.-Y., AVENARD G., MARTINI E. — *Les dérivés sanguins*. Frison-Roche, Le Poiré-sur-vie, 1992, 138 pages.
- ROTH B. — Découverte et prise en charge d'une urgence hémorragique révélatrice d'une hémophilie acquise. *Ann. Fr. Anesth Réanim.*, 2005, 24, 60-63.
- ROUGER P. — Nouveaux produits stables en transfusion sanguine. *La Lettre du Pharmacologue*, 1992, 6 (10), 239-242.
- SIE P. — Indications des produits sanguins stables. PPSB. *Med. Ther.* 1997, 3 (10), 829-831.
- SIE P. — Que faire face au risque hémorragique des hypovitaminoses K et des traitements par les antivitamines K. *Ann. Fr. Anesth Réanim.* 1998, 17 (suppl. 1), 14s-17s.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M. — In: *L'hémostase*. J.-B. Baillière, Paris, 1981.
- VIDAUD M., LAVERGNE J.-M. — Diagnostic prénatal des hémophilies A et B. *Rev. Prat.*, 1989, 39 (30), 2689-2696.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	530
Physiopathologie	530
Épidémiologie	530
Diagnostic	530
Médicaments utilisables	532
Traitement médicamenteux	532
Moyens mécaniques	534
Pharmacodynamie et pharmacocinétique	535
Critères de choix thérapeutique	537
Traitement préventif	537
Héparine non fractionnée	537
Héparine de bas poids moléculaire	538
Autres médicaments	539
Traitement curatif	540
Héparine non fractionnée	540
Héparine de bas poids moléculaire	540
Antivitamines K	540
Autres médicaments	540
Diagramme thérapeutique	541
Optimisation thérapeutique	542
Optimisation posologique	542
Posologies et plan de prises	542
Surveillance biologique	545
Adaptation posologique	546
Optimisation de l'administration	548
Héparine	548
Héparines de bas poids moléculaire	548
Anticoagulants oraux	548
Autres médicaments	548
Prévention de l'iatropathologie	548
Prévention des risques majeurs	548
Prévention des effets indésirables	551
Conseils au patient	556
Conclusion	556
CE QU'IL FAUT RETENIR	557
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	557
Références bibliographiques	560

28

Traitement des thromboses veineuses

Hélène Barreateau

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital intercommunal de Chaville,
Saint-Cloud, Sèvres,
Ville d'Avray Saint-Cloud, France*

Éric Francois

*Praticien hospitalier,
cardiologue,
hôpital intercommunal de Chaville,
Saint-Cloud, Sèvres,
Ville d'Avray, Saint-Cloud, France*

La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est actuellement bien codifiée en France par des consensus médicaux (consensus SFAR 2005 ; Geerts, 2004 ; Buller, 2004 ; Haas, 1993). Les études épidémiologiques montrent que la MTEV reste une cause importante de mortalité et de morbidité à tel point que le législateur (loi du 9 août 2004) a fixé comme objectif de santé publique une réduction de 15 % des thromboses veineuses profondes d'ici 2008.

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Les thromboses veineuses sont matérialisées par la présence d'un caillot fibrinocruorique dans le réseau veineux et se compliquent ou non d'embolie pulmonaire. Tous les territoires veineux peuvent être le siège de thromboses mais les veines des membres inférieurs sont plus fréquemment impliquées. Les mécanismes qui interviennent dans la formation des thromboses veineuses sont les trois éléments de la triade de Virchow (Emmerich, 1996) :

- la stase sanguine ;
- les lésions de la paroi du vaisseau ;
- l'altération de l'équilibre de l'hémostase congénitale ou acquise.

Les thrombi se développent initialement dans les sites de bas débit sanguin (stase veineuse) au niveau des poches valvulaires où s'accumulent facteurs activés de la coagulation, plaquettes, leucocytes et globules rouges. L'extension progressive du thrombus entraîne l'occlusion veineuse permettant alors l'extension rétrograde du thrombus.

L'accumulation des facteurs activés de la coagulation est indispensable à la formation du thrombus. Le facteur VII en se complexant au facteur tissulaire active la voie extrinsèque de la coagulation et conduit à la fibrinoformation. Le facteur IX est activé en facteur IXa puis le facteur X en Xa pour aboutir à la transformation de prothrombine en thrombine. Le facteur tissulaire est une protéine régulatrice de l'activité enzymatique du facteur VIIa. Le facteur tissulaire intervient non seulement dans la coagulation extrinsèque mais il active également directement le facteur IX et la voie intrinsèque (Horellou, 1994 ; Emmerich, 1997 ; Gagnadoux, 1998 ; Hirsh, 1999). Le schéma de la coagulation est donné en figure 28.1.

La chirurgie, les traumatismes, les brûlures, les cancers favorisent l'activation de la coagulation.

Après une thrombose veineuse, la paroi veineuse perd une partie de son élasticité et s'épaissit, ce qui favorise les récurrences (Lacroix, 1995) et la survenue d'un syndrome post-thrombotique responsable de séquelles trophiques, hypodermes et ulcères de jambe.

Épidémiologie

En France, le nombre de cas de thromboses veineuses est estimé à environ 50 000 à 100 000 cas qui conduisent à

environ 5 000 à 10 000 décès par an (Pouchain, 2003). L'incidence des thromboses veineuses profondes en post-chirurgie générale est de 24 %, dont 7 % de thromboses proximales. Pour la chirurgie orthopédique, les taux sont de 51 %, dont 26 % de thromboses veineuses proximales. La mortalité spontanée d'une thrombose veineuse est de 30 % sans traitement (Ninet, 1995).

Diagnostic

► Techniques de diagnostic

Le diagnostic peut être évoqué devant des signes cliniques ou fonctionnels : douleur spontanée ou provoquée à la palpation du mollet (60 %), œdème ferme, augmentation de la chaleur locale, circulation collatérale, parfois associées à un fémur.

L'existence de signes généraux (fièvre, tachycardie, angoisse) ou de douleur thoracique et de dyspnée doit faire rechercher une embolie pulmonaire (Boccalon, 1996 ; Becker, 1996).

Les examens complémentaires sont les suivants.

Échographie couplée au Doppler pulsé (codage couleur). — C'est l'examen de référence permettant de visualiser le thrombus et son extension proximale éventuelle. C'est un examen sensible, spécifique, de modalité pratique simple mais nécessitant un examinateur expérimenté.

Phlébographie bilatérale. — Elle n'est quasiment plus utilisée ; elle permet cependant de bien visualiser les veines iliaques et cave et elle reste nécessaire en cas d'indication chirurgicale ou de pose d'un filtre cave.

Dosage des D-dimères par technique ELISA. — C'est un examen sensible mais peu spécifique. Un test négatif élimine *a priori* une thrombose veineuse (figure 28.2), (Ginsberg, 1998). Une absence de signes cliniques évocateurs et un dosage négatif excluent de façon quasi certaine une embolie pulmonaire (Kearon, 2006). La valeur prédictive négative de ce dosage est de 98 %.

Scintigraphie de ventilation-perfusion. — Technique utilisée en première intention.

En cas de perfusion normale, la sensibilité peut atteindre 95 %, en cas de forte probabilité, la spécificité atteint 92 %. Mais seulement 30 à 50 % des scintigraphies correspondent à ces critères, les autres étant non diagnostiquées.

Angioscanner spiralé. — C'est un examen non invasif utilisé en première intention, l'irradiation est moindre qu'avec la scintigraphie (sensibilité 95 %, spécificité 97 %).

Angiographie pulmonaire. — C'est un examen invasif qui peut être utilisé en cas de doute persistant.

Le contrôle de la scintigraphie pulmonaire à 10 jours permettra de valider le diagnostic et de suivre l'évolution (Goldhaber, 1998). Une scintigraphie de contrôle est pratiquée 3 à 6 mois après, juste avant l'arrêt des anticoagulants. La sensibilité de cet examen est d'environ 98 %.

Les diagnostics différentiels de la phlébite sont :

- le lymphœdème ; l'érysipèle, une lymphangite, une cellulite inflammatoire ; la rupture d'un kyste poplité ;

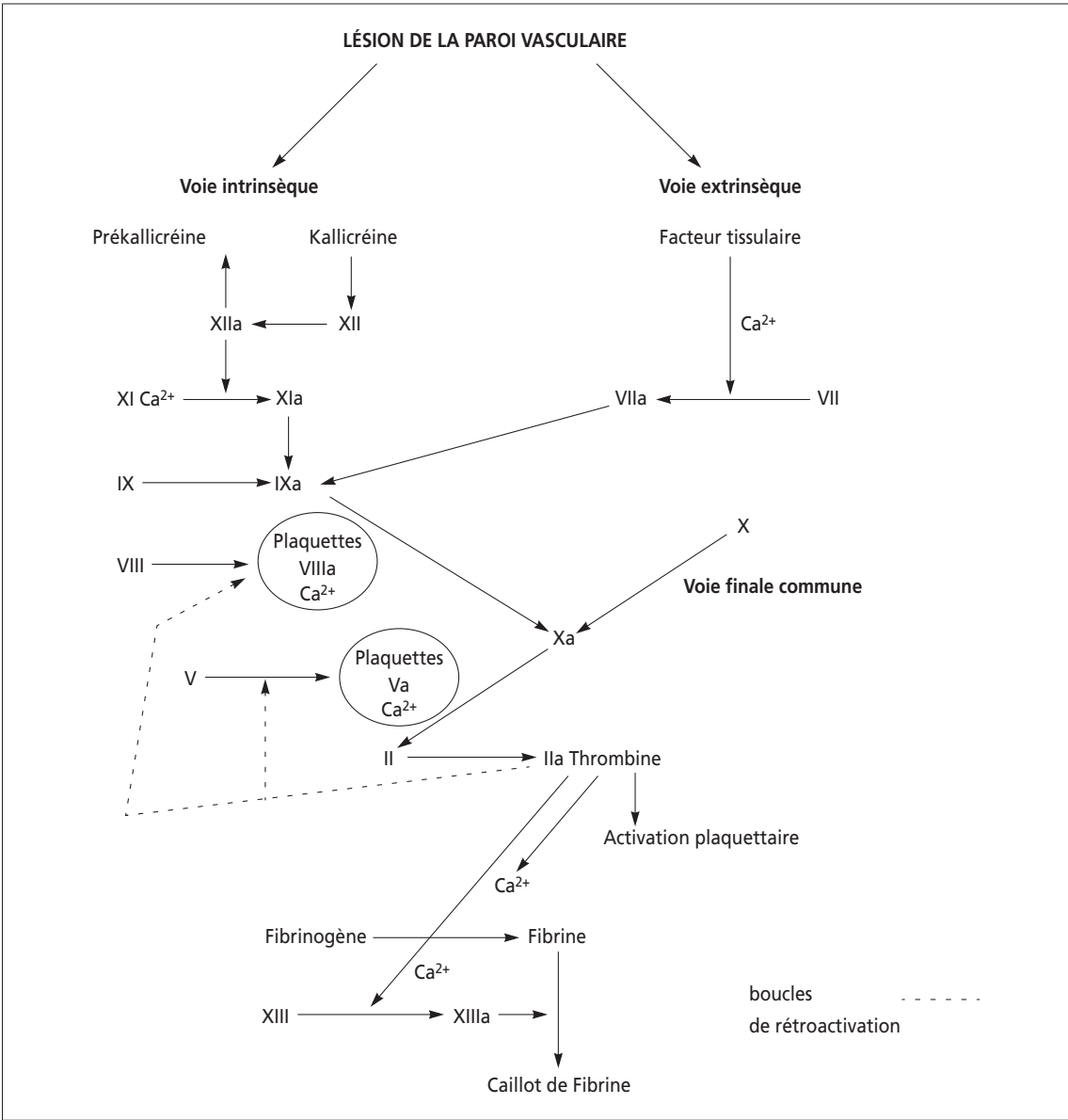


Figure 28.1. Schéma de la coagulation et de la fibrinolyse.

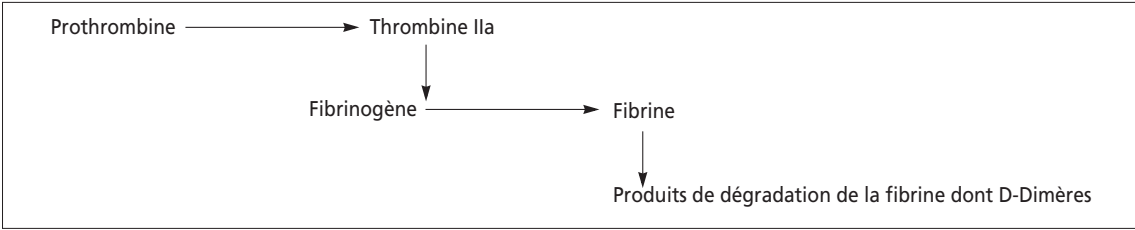


Figure 28.2. Obtention des D-dimères lors de la dégradation de la fibrine.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

- une lésion musculaire ou tendineuse; un hématome; une insuffisance veineuse primaire; une insuffisance cardiaque droite.

La valeur diagnostique dans l'embolie pulmonaire sera accrue en utilisant un algorithme décisionnel (score de Wells et score de Genève Wicki) qui combine des éléments cliniques et les résultats d'examen complémentaires (D-dimères, scanner thoracique, échographie) (Wells, 2003; Wicki, 2001).

► Diagnostic étiologique

La maladie thromboembolique est une affection multifactorielle, les facteurs de risque sont différents de ceux associés aux thromboses artérielles; on peut par souci nosologique les regrouper en trois groupes :

- les facteurs environnementaux acquis;
- le cancer et les hémopathies;
- les facteurs génétiques ou acquis de thrombophilie.

• Facteurs de risque acquis

Ils comportent l'âge, les antécédents de thromboses veineuses ou d'embolie pulmonaire, l'immobilisation (plâtre), la stase veineuse (voyage de longue durée par transport : car, train, avion, compression de la veine iliaque gauche par syndrome de Cockett ou de la veine sous-clavière par syndrome du défilé thoraco-brachial), la chirurgie orthopédique, gynécologique, urologique, la neurochirurgie, le polytraumatisme, la chirurgie générale (le risque semble se maintenir même après la sortie hospitalière dans certains cas jusqu'à 6 semaines), les pathologies médicales telles l'insuffisance cardiaque, les maladies neurologiques (hémiplegies), les pathologies immunitaires (lupus), la maladie de Crohn et de Behçet, la rectocolite hémorragique, l'hémoglobininurie paroxystique nocturne, la grossesse, le post-partum, les traitements œstrogéniques ainsi que le thalidomide et le tamoxifène.

• Cancer et hémopathie maligne

Environ 10 % des patients ayant une thrombose veineuse idiopathique auront un cancer dans l'année suivante (jusqu'à 30 % si la thrombose est bilatérale). Les cancers les plus retrouvés sont ceux de l'ovaire, du pancréas, du foie et du cerveau. Les syndromes myéloprolifératifs sont fréquemment responsables de thrombose notamment polyglobulie et thrombocytemie (Vaquez).

Devant une thrombose idiopathique, un bilan minimal sera effectué : un examen clinique avec toucher pelvien, une radiographie de thorax, une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, un dosage de CRP, une mammographie et une échographie pelvienne chez la femme et un dosage de PSA chez l'homme.

Les autres examens sont demandés en cas d'orientation clinique mais ne sont pas systématiques : une fibroscopie gastrique et une colonoscopie, une échographie abdominale, un scanner et une fibroscopie bronchique.

• Facteurs de risque génétiques ou acquis de thrombophilie

Les facteurs acquis sont représentés principalement par le syndrome des antiphospholipides (5 % des cas), reconnus

par dosage biologique des anticorps anticardiolipides et d'anticorps anticoagulant circulant de type lupique. Il est nécessaire de répéter le dosage 2 mois après.

Les facteurs génétiques sont fréquents et on peut distinguer :

- les déficits en inhibiteurs de la coagulation par mutations familiales rares mais associées à un risque relatif de thrombose élevé (antithrombine III, protéine C, protéine S);
- des polymorphismes fréquents avec risque de thrombose plus faible (facteur V Leiden ou résistance à la protéine C activée concernant 5 % de la population et 20 % des thromboses veineuses, mutation G20210A de la prothrombine et dysfibrinogénémie).

D'autres facteurs se sont développés plus récemment : l'hyper-homocystéinémie, l'augmentation du facteur VIII au-delà de 150 %, ainsi que du facteur IX et XI.

Le bilan biologique de thrombophilie doit être réservé aux thromboses du sujet jeune (moins de 45 ans), aux récurrences, aux thrombophilies familiales.

Les conséquences pratiques de ces thrombophilies ne sont pas encore bien codifiées.

Les thromboses veineuses doivent impérativement être traitées en raison du risque de complication : embolie pulmonaire pouvant être fatale, hypertension artérielle pulmonaire à long terme et si récidive une insuffisance veineuse post-thrombotique.

Le traitement est de 3 à 6 mois en cas d'un premier épisode avec facteur de risque réversible, 6 mois au moins en cas de thrombose idiopathique, 12 mois voire au long cours en cas de récidive ou en cas d'association de thrombose avec cancer, anticorps antiphospholipides, déficit en antithrombine III (conférence de consensus *American College of Chest Physician* 2001).

MÉDICAMENTS UTILISABLES

Traitement médicamenteux

► Héparine non fractionnée

• Traitement préventif des thromboses

L'héparine a été le premier médicament utilisé dans le traitement préventif et curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. L'héparine standard encore appelée non fractionnée (HNF) a été découverte par Mac Lean en 1924. Elle est obtenue par extraction à partir de muqueuse intestinale de porc ou de poumon de bœuf.

Le schéma classiquement utilisé en prévention est basé sur les modèles dits de Kakkar (1972) en 5 000 UI 2 fois par jour par voie sous-cutanée en chirurgie générale et de Leyvraz (1983) en 5 000 UI 3 fois par jour en chirurgie orthopédique en injection sous-cutanée.

Le seul produit actuellement disponible est l'héparine calcique en seringues préremplies à 0,2, 0,3, 0,5, 0,8 et 1 mL (1 mL = 25 000 UI). En France, il n'existe plus qu'une spécialité : *Calciparine*.

• Traitement curatif des thromboses

Devant une suspicion de thrombose constituée, il convient de démarrer le traitement rapidement par l'HNF ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Le relais avec les antivitamines K (AVK) sera institué très rapidement, éventuellement dès le premier jour d'anticoagulation et réalisé avec un chevauchement de 4 jours. L'héparine sera arrêtée lorsque l'INR sera compris entre 2 et 3 pendant 2 jours consécutifs. Le traitement par AVK sera poursuivi pendant 3 à 6 mois (Fiesinger, 1996).

L'HNF a été le premier médicament utilisé dans le traitement des thromboses veineuses profondes. Le schéma classiquement utilisé est l'HNF à la seringue électrique pendant environ 5 jours à la dose de 480 UI/kg/jour. La posologie est adaptée au vu des résultats du TCA qui doit être compris entre 2 et 3 fois le temps du témoin.

En France, le seul médicament encore commercialisé en ville est l'héparine sodique : 1 mL = 5 000 UI et 5 mL = 25 000 UI : *Héparine Choay*.

Panpharma fournit de l'héparine à 2 500 UI/1 mL et à 25 000 UI/5 mL mais ce médicament est réservé aux hôpitaux.

► Héparines de bas poids moléculaire

• Traitement préventif des thromboses

Les héparines de bas poids moléculaire sont obtenues par traitement enzymatique ou chimique de l'héparine. Le traitement consiste en une dépolymérisation réalisée à partir d'acide nitreux (nadroparine, daltéparine, réviparine), par une solution alcaline (énoxaparine) ou par l'héparinase (tinzaparine).

Toutes les présentations listées dans le tableau 28.1 ont une AMM en France pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie générale ainsi qu'en chirurgies orthopédique et oncologique en une seule injection par jour.

Dans tous les tableaux, les héparines de bas poids moléculaire sont listées en fonction de leur ordre de commercialisation sur le marché français.

• Traitement curatif des thromboses

Avec ces molécules, la prise en charge en ville des thromboses veineuses est facilitée, notamment pour les thromboses situées sous l'arcade crurale qui ne se compliquent pas d'embolie pulmonaire. Ces traitements permettent de ne pas immobiliser les malades, ce qui supprime au moins un facteur de risque d'aggravation de la thrombose (étude multicentrique européenne, 1991 ; Alhenc-Gelas, 1997) (tableau 28.2).

Tableau 28.1. HBPM avec AMM en traitement préventif des thromboses sur le marché français.

DCI	Noms commerciaux	Présentations
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies : 0,2 mL = 1 900 UI - 0,3 mL = 2 850 UI - 0,4 mL = 3 800 UI - 0,6 mL = 5 700 UI
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies : 20 mg = 0,2 mL = 2 000 UI - 40 mg = 0,4 mL = 4 000 UI 60 mg = 0,6 mL = 6 000 UI
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies : 0,2 mL = 2 500 UI - 0,2 mL = 5 000 UI
réviparine	<i>Clivarine</i>	Seringues préremplies : 1 432 UI = 0,25 mL - 3 436 UI = 0,60 mL
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies : 2 500 UI = 0,25 mL - 3 500 UI = 0,35 mL - 4 500 UI = 0,45 mL

UI : unité internationale anti-Xa : activité anti-Xa d'une unité du premier étalon international d'HBPM (OMS 85 600) mesurée par méthode amidolytique sur plasma sans addition d'antithrombine III.

Tableau 28.2. HBPM commercialisées en France en traitement curatif.

DCI	Noms commerciaux	Présentations
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies : 0,4 mL = 3 800 UI - 0,6 mL = 5 700 UI - 0,8 mL = 7 600 UI - 1 mL = 9 500 UI
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies : 60 mg = 0,6 mL = 6 000 UI - 80 mg = 0,8 mL = 8 000 UI - 100 mg = 1 mL = 10 000 UI
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies : 0,75 mL = 7 500 UI - 1 mL = 10 000 UI
réviparine	<i>Clivarine</i>	Seringues préremplies : 3 436 UI/0,6 mL et 5 153 UI = 0,90 mL
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies : 0,5 mL = 10 000 UI - 0,7 mL = 14 000 UI - 0,9 mL = 18 000 UI
nadroparine	<i>Fraxodi</i>	Seringues préremplies : 0,6 mL = 11 400 UI - 0,8 mL = 15 200 UI - 1 mL = 19 000 UI

► Antivitamines K

• Traitement préventif des thromboses

Les anticoagulants oraux sont indiqués en prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche, mais ils ne sont pas utilisés en prévention classique des thromboses consécutives à une chirurgie (tableau 28.3).

• Traitement curatif des thromboses

Les AVK sont indiqués dans les thromboses veineuses profondes en relais de l'héparine, en dehors d'un trouble grave de la coagulation. Ils sont utilisés également dans les embolies pulmonaires prouvées et en prévention de leur récurrence.

Les anticoagulants actifs par voie orale ne sont pas des traitements d'urgence. Il leur faut plusieurs jours pour être actifs.

► Autres médicaments

• Traitement préventif des thromboses

Danaparoiide sodique Orgaran

Ce composé est indiqué dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique chez les patients atteints ou non de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aigu ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. La présentation est en ampoules de verre (0,6 mL = 750 U anti-Xa) à la concentration de 1 250 UI anti-Xa/mL. La posologie est de 750 UI 2 fois par jour par voie sous-cutanée. La posologie sera augmentée à 1 250 UI deux, voire 3 fois par jour pour des patients d'un poids supérieur à 90 kg.

Hirudines

Désirudine Révasc. — Elle est indiquée dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou de genou). Il est préférable de l'utiliser chez les malades à risque de thrombopénie induite. Un flacon contient 15 mg de désirudine correspondant à 270 000 unités antithrombine, soit 18 000 unités par mg. La posologie est de 15 mg 2 fois par jour par voie sous-cutanée pendant 7 à 10 jours.

Lépirudine Refludan. — Elle est indiquée uniquement en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type II avec nécessité de traitement antithrombotique par voie parentérale et en cas de maladie thromboembolique. Un flacon contient 50 mg de lépirudine/1 mL. La posologie est de 0,15 mg/kg/h en perfusion avec un bolus intraveineux préalable de 0,4 mg/kg pendant 2 à 10 jours. Le traitement par ce médicament nécessite une surveillance particulière.

Fondaparinux Arixtra

Le fondaparinux est un pentasaccharide. C'est le premier inhibiteur sélectif du facteur X activé (Xa). Il est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques

veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, en chirurgie abdominale et chez les patients alités pour une affection médicale aiguë (Cohen, 2006).

La posologie est d'une seule injection sous-cutanée par jour de fondaparinux à la dose de 2,5 mg.

La durée du traitement peut être de 20 jours environ.

Les dosages commercialisés sont les suivants : 2,5 mg/0,2 mL pour le traitement préventif des thromboses veineuses profondes.

• Traitement curatif des thromboses

Danaparoiide sodique Orgaran

Il est indiqué dans le traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH de type II aigu ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. La présentation est la même que celle décrite ci-dessus. La posologie est plus élevée, soit par voie IV avec un bolus préalable de 2 500 UI puis une perfusion continue de 400 U/h pendant 4 heures, 300 U/h pendant 4 heures et adaptation au vu du dosage de l'activité anti-Xa, soit par voie sous-cutanée avec un bolus de 2 500 UI et administration de 2 500 UI 2 fois par jour, soit 2,4 mL par voie sous-cutanée à chaque administration.

Lépirudine Refludan

Cette hirudine est indiquée comme traitement anticoagulant en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type II avec nécessité de traitement antithrombotique par voie parentérale. Un flacon contient 50 mg de lépirudine pour 1 mL. La posologie est de 0,15 mg/kg/h en perfusion avec un bolus intraveineux préalable de 0,4 mg/kg pendant 2 à 10 jours.

Fondaparinux Arixtra

Il est indiqué dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires non graves (Buller, 2003 ; 2004).

La posologie est de 7,5 mg une fois par jour en injection sous-cutanée pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg, 5 mg pour ceux dont le poids est inférieur à 50 kg et 10 mg pour ceux dont le poids est supérieur à 100 kg.

Les dosages commercialisés sont les suivants : 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL et 10 mg/0,8 mL pour le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

Moyens mécaniques

La compression pneumatique intermittente a montré une efficacité en diminuant l'incidence des thromboses veineuses. Les bas antithromboses ont également montré leur efficacité. L'association des médicaments et des techniques mécaniques donne de meilleurs résultats (Barreteau, 1991). Ces techniques ne seront pas développées dans ce chapitre. Néanmoins, elles sont développées dans les recommandations SFAR 2005.

Tableau 28.3. Anticoagulants oraux commercialisés en France.

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Posologies moyennes
acénocoumarol	<i>Sintrom</i> <i>MiniSintrom</i>	Comprimés quadrisécables 4 mg Comprimés 1 mg	4 mg dose initiale puis 4 à 8 mg/jour en 2 prises
warfarine	<i>Coumadine</i>	Comprimés sécables 2 mg et 5 mg	6 mg dose initiale puis 4 à 10 mg/jour en une prise
fluidione	<i>Préviscan</i>	Comprimés sécables 20 mg	20 mg dose initiale puis 20 à 40 mg/jour en 1 prise

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

► Héparine

• Pharmacodynamie

L'héparine (HNF) fait partie de la famille des glycosaminoglycanes et est constituée d'unités disaccharidiques sulfatées. La masse moléculaire des chaînes saccharidiques est directement fonction du nombre d'unités osidiques et de leur richesse en groupements sulfatés constitués par la répétition d'un disaccharide trisulfaté. La masse moléculaire (MM) varie de 3 000 à 300 000 d (Hirsh, 1991).

L'action de l'héparine se fait par liaison avec l'antithrombine III (AT III), inhibiteur physiologique de la coagulation dont elle accélère l'effet neutralisant vis-à-vis principalement de la thrombine (facteur IIa), du facteur Xa (facteur Stuart activé) et du facteur IXa (antihémophile B activé). L'inactivation de la thrombine intervient en particulier au niveau des boucles de rétroactivation positive quand la thrombine active les facteurs V et VIII, étape essentielle de l'amplification du mécanisme de la coagulation (figure 28.3). Deux tiers des molécules d'HNF n'ont pas d'affinité pour l'ATIII.

Les chaînes qui ont une forte affinité pour l'AT III contiennent une unité pentasaccharidique qui est responsable de la liaison à l'AT III nécessaire à l'activité de l'héparine. Il existe trois groupes de chaînes, courtes (MM de moins de 5 400 d), moyennes (MM entre 5 400 et 10 000 d) et longues (MM supérieure à 10 000 d). Les chaînes courtes ont une action sur le facteur anti-Xa et les chaînes moyennes agissent sur le facteur anti-Xa et anti-IIa. Après liaison à l'ATIII et neutralisation des facteurs activés de la coagulation, la molécule d'héparine est libérée et peut alors servir plusieurs fois en tant que catalyseur des réactions d'inhibition. L'HNF a un rapport activité anti-Xa sur

anti-IIa égal à 1. Ceci signifie que son activité est équivalente sur ces deux facteurs de l'hémostase.

• Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'héparine est de 30 % par voie sous-cutanée. Elle est détruite par les enzymes digestives et n'a aucune action par voie orale. La cinétique d'élimination de l'héparine est non linéaire, l'élimination étant dépendante de la dose administrée. Elle s'effectue par deux mécanismes : l'un est lié à une fixation sur les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et l'autre est dépendant de la clairance rénale.

Néanmoins, l'HNF n'a pas de modification substantielle de son activité ou de sa diffusion lorsque la dose est augmentée.

► Héparine de bas poids moléculaire

• Pharmacodynamie

Les HBPM n'allongent pas le TCA. Elles ont une faible activité anti-IIa et une activité anti-Xa qui n'est pas équivalente d'un produit à l'autre. Les HBPM sont des spécialités constituées avec une forte proportion de chaînes courtes et ont donc une activité anti-Xa dominante (Boneu, 1993; Samama, 1996; Boneu, 1997; Weitz, 1997). Les activités respectives de ces molécules sont données dans le tableau 28.4.

• Pharmacocinétique

Les avantages des HBPM par rapport à l'HNF sont les suivants : la réponse anticoagulante est standardisée, la biodisponibilité après administration sous-cutanée est meilleure (de l'ordre de 90 %), même à faibles doses. La clairance est rénale et dose-indépendante et la demi-vie est plus longue, ce qui autorise l'unique injection quotidienne. La demi-vie apparente d'élimination et la clairance totale sont linéaires aux doses généralement utilisées en traitement préventif. La distribution se fait rapidement dans les tissus, notam-

Tableau 28.4. Activité sur les facteurs de la coagulation des différentes héparines.

DCI	Noms commerciaux	Masses moyennes (d)	Anti-Xa (UI/mg)	Anti-IIa (UI/mg)	Rapports
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	4 500	97	30	3,2
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	4 800	100	28	3,6
daltéparine	<i>Fragmine</i>	5 800	148	60	2
réviparine	<i>Clivarine</i>	3 900	130	40	3,25
tinzaparine	<i>Innohep</i>	4 500	90	50	1,9

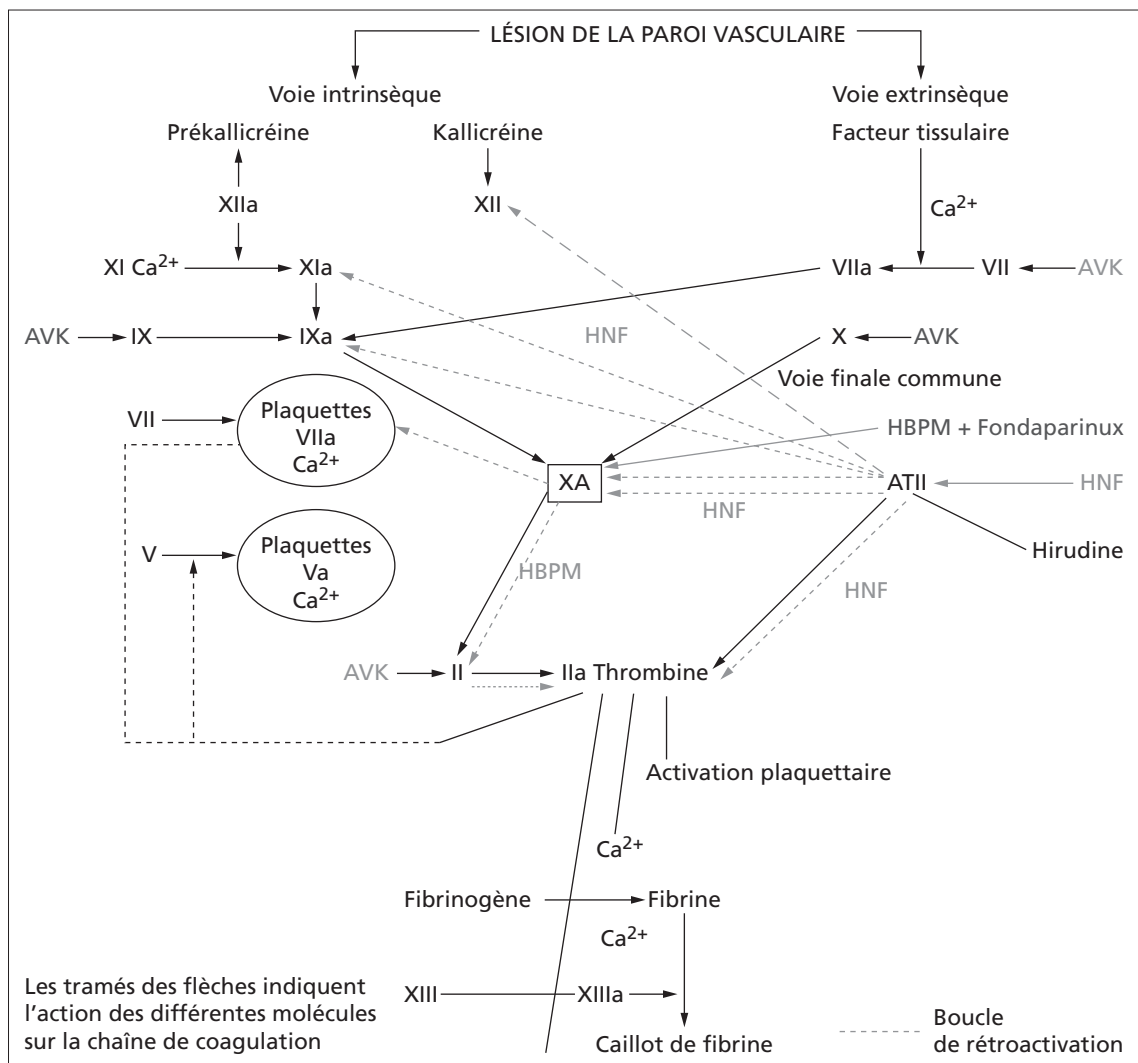


Figure 28.3. Impacts des différents médicaments sur le schéma de la coagulation et de la fibrinolyse.

ment le foie, le cœur et les reins. Le T_{max} est compris entre 3 et 4 heures. Toutes les études de cinétique sont basées sur le dosage de l'activité anti-Xa (Dunn, 1996). Les HBPM n'ont pas de modification substantielle de leur activité ou de leur diffusion lorsque la dose est augmentée.

► Anticoagulants oraux

• Pharmacodynamie

Cette classe de médicaments comporte, d'une part des composés à demi-vie courte dont la durée d'action est de 1 à 2 jours, et d'autre part des composés à demi-vie longue, dont la durée d'action est de 3 à 5 jours.

Ils appartiennent à deux classes chimiques, les dérivés coumariniques et les dérivés de l'indane-dione.

Ils inhibent au niveau des hépatocytes la dernière étape de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K

dépendants que sont les facteurs II, VII, IX et X. Ils n'agissent qu'après un certain délai car ils n'ont pas d'action sur les facteurs déjà synthétisés. Leurs effets sur la coagulation doivent toujours être contrôlés après un délai de 48 heures.

• Pharmacocinétique

Les anticoagulants oraux ont une demi-vie qui varie de 12 à 45 heures et une durée d'action qui varie de 1 à 4 jours. Ces différences seront importantes lors du choix thérapeutique (tableau 28.5).

Ceci explique que l'usage de ces composés doit être parfaitement maîtrisé en raison de leur long délai d'action. Le relais avec l'héparine nécessite plusieurs jours afin d'obtenir une stabilisation de l'effet anticoagulant dû aux AVK avant de supprimer l'héparine.

► Autres médicaments

• Pharmacodynamie

Danaparoïde sodique. — C'est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc et renfermant du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et du sulfate de chondroïtine. Le rapport anti-Xa/anti-IIa est de 20 (Wilde, 1997). Aux doses thérapeutiques, le danaparoïde a un effet minime sur la formation du clou hémostatique et sur les fonctions et l'agrégabilité plaquettaire et aucun effet sur le temps de saignement. Le TP et le TCA ne sont pas des bons tests de suivi de l'activité biologique. La forte activité anti-Xa aboutit à une inhibition de la formation de thrombine donc de thrombus.

Hirudines. — La désirudine et la lépirudine sont des désulfato-hirudines analogues de l'hirudine extraite naturellement des glandes salivaires de la sangsue. Ce sont des produits obtenus par génie génétique à partir de *Saccharomyces cerevisiae*. Ce sont des monochâînes polypeptidiques constituées de 65 acides aminés et de 3 ponts disulfures identiques à l'hirudine naturelle sauf les 2 acides aminés N-terminaux, la leucine et la tyrosine. Leur masse moléculaire est de 6 979 d. Elles préviennent la transformation du fibrinogène en fibrine et l'activation plaquettaire induite par la thrombine. Elles n'ont pas d'activité sur le facteur Xa. L'hirudine est un inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine indépendant de l'antithrombine III et du cofacteur II de l'héparine. Elle se fixe sélectivement sur la thrombine selon un mécanisme biphasique. Elle forme avec la thrombine un complexe équimolaire qui inhibe tous les effets de la thrombine. Elle agit sans nécessiter de cofacteur et n'est pas inactivée par le facteur IV plaquettaire. Elle inhibe la thrombine qu'elle soit libre ou fixée au caillot. Il n'existe pas d'antidote pour ces deux médicaments.

Fondaparinux. — Ce pentasaccharide est un inhibiteur sélectif du facteur Xa, il a un poids moléculaire de 1728 d qui est nettement inférieur à celui des HBPM. En se liant sélectivement à l'antithrombine III, il potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'ATIII. Cette inhibition interrompt la cascade de la coagulation en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus.

Il ne présente aucune activité antiIIa, le TP et le TCA ne sont pas modifiés, il n'a aucun effet sur l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, aucun effet sur le temps de saignement,

pas d'effet sur les plaquettes, ni d'effet pro-agrégant plaquettaire et enfin aucune réactivité croisée avec les héparines en présence de plasma prélevé au cours d'une TIH.

• Pharmacocinétique

La biodisponibilité du danaparoïde est de 100 % après administration sous-cutanée. L'activité maximale anti-Xa est atteinte en environ 4 à 5 heures. La demi-vie d'élimination est de 25 heures ; l'état d'équilibre est atteint après 4 à 5 jours de traitement (Nurmohamed, 1997). L'élimination est rénale et il n'y a pas de métabolisation hépatique.

La biodisponibilité des hirudines est de 100 % après administration sous-cutanée. Les concentrations maximales sont atteintes en 1 à 3 heures. La demi-vie d'élimination est de 3 heures pour la désirudine et de 1,3 heure pour la lépirudine. Pour cette dernière, le protocole d'utilisation préconise la voie IV.

La pharmacocinétique du fondaparinux est linéaire avec la dose et avec le temps ; sa biodisponibilité est de 100 %. La demi-vie est d'environ 17 heures chez le sujet sain jeune et 21 heures chez le sujet âgé. Elle est indépendante de la dose administrée. L'élimination du fondaparinux varie peu, aucun ajustement n'est nécessaire au long cours. Cependant, l'*Arixtra* est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

En conclusion, les médicaments commercialisés dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde diffèrent de par leur mode d'action, leur cinétique, leur posologie, leur rythme d'administration, la gravité de leurs effets indésirables et la fréquence de leurs interactions médicamenteuses. La deuxième partie permettra au lecteur de faire un choix éclairé en fonction de toutes ces contraintes.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Héparine non fractionnée

L'HNF n'est quasiment plus utilisée dans cette indication malgré un coût unitaire qui semble plus faible. Les études pharmacoéconomiques démontrent qu'elle revient plus cher en temps infirmier et en surveillance biologique.

Tableau 28.5. Éléments de pharmacocinétique des anticoagulants oraux.

Demi-vies	Spécialités (DCI)	Demi-vies (h)	Retour à la normale après arrêt du traitement (jours)	Délais d'action (h)
Courte et intermédiaire	<i>Sintrom</i> (acénocoumarol)	8	2-3	18-24
Longue	<i>Préviscan</i> (fluindione)	31	3-4	24-36
	<i>Coumadine</i> (warfarine)	35-45	4	36-60

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

L'HNF ne peut plus être considérée comme un traitement de première intention, car le nombre d'injections journalières et la surveillance biologique rendent ce traitement lourd à gérer pour des patients qui peuvent être soignés en ambulatoire grâce aux HBPM.

Les coûts ne sont pas un critère de choix ; néanmoins, les prix pratiqués en ville en France sont fournis ci-dessous. Seule la *Calciparine* est commercialisée en ville sous toutes ses présentations :

- 0,2 mL : 5 000 UI : 3,33 € pour 2 seringues préremplies ;
- 0,3 mL : 7 500 UI : 3,63 € pour 2 seringues préremplies ;
- 0,5 mL : 12 500 UI : 3,94 € pour 2 ampoules et seringues ;
- 0,8 mL : 20 000 UI : 4,18 € pour 2 ampoules et seringues ;
- 1 mL : 25 000 UI : 4,65 € pour 2 ampoules et seringues.

Héparine de bas poids moléculaire

Les HBPM sont actuellement le traitement préventif de référence des thromboses veineuses profondes (TVP) au cours d'une intervention chirurgicale (Leizorovicz, 1994 ; Vignes, 1997 ; niveau 1C : Geerts, 2004).

L'évaluation des risques liés au patient est indispensable lors de la mise en route d'un traitement. Les risques sont définis dans le tableau 28.6.

Il faut de plus croiser les risques du patient avec les risques de la chirurgie (tableau 28.7) et de l'anesthésie : une anesthésie en péridurale est beaucoup moins thrombogène qu'une anesthésie générale (Samama, 1996).

Pour les HBPM, il existe plusieurs critères de choix : la diversité des AMM est devenue un critère de choix pré-

pondérant car certaines HBPM ont obtenu des AMM que les autres molécules n'ont pas.

L'AMM en prévention des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une pathologie médicale aiguë obtenue par le *Lovenox* 40 mg est basée sur une étude dont la publication a révolutionné les habitudes de prise en charge des patients alités en médecine (Samama *et al.*, 2000). Cette étude a notamment démontré que le *Lovenox* à la dose de 20 mg était aussi efficace (ou inefficace) que le placebo dans cette indication.

Ensuite, vient la facilité d'administration. Le protocole de prévention des thromboses en chirurgie orthopédique est en effet plus compliqué avec *Fraxiparine*. Le schéma a été établi par Leyvraz *et al.* en 1991 en fonction du poids : 0,3 mL 12 heures avant l'acte chirurgical puis 0,3 mL 12 heures après l'intervention et jusqu'à J3, une injection par jour de 0,3 mL puis 0,4 mL pendant 10 jours (ou 0,4 mL puis 0,6 mL pour les malades de poids supérieur à 80 kg).

Le critère suivant est sans doute le prix unitaire (tableau 28.8) ; le choix des médicaments à l'hôpital doit prendre en compte le coût des traitements induits en ville. Un critère supplémentaire est développé par au moins trois compagnies pharmaceutiques : le maximum de sécurité à l'utilisation du médicament avec l'absence de piqure du personnel soignant :

- les seringues de *Fraxiparine* sont équipées d'un système de sécurité permettant de ne pas se piquer après l'injection. Il faut tenir d'une main la seringue par le manchon et tirer fermement sur la bague pour déverrouiller le manchon et l'amener jusqu'au clic de verrouillage. L'aiguille souillée est ainsi entièrement protégée ;

Tableau 28.6. Niveau de risque de thrombose selon la pathologie du patient.

Niveau I	Absence de facteur de risque thromboembolique	Pas de traitement en règle générale
Niveau II	Âge > 40 ans Contraception œstro-progestative Cardiopathie décompensée Post-partum (1 mois) Varices Obésité Alitement périopératoire > 4 jours Infection préopératoire aiguë	Traitement avec HBPM à dose faible 2 à 12 heures avant intervention puis une administration par jour en sous-cutanée
Niveau III	Cancer Antécédent thromboembolique Syndrome d'hypercoagulabilité Syndrome myéloprolifératif Paralysie des membres inférieurs	Traitement avec HBPM à dose élevée 2 à 12 heures avant intervention puis une administration par jour en sous-cutanée en association avec des bas antithrombose

Tableau 28.7. Niveau de risque de la chirurgie.

Niveau I	Intervention non compliquée de moins de 30 min	Pas de traitement
Niveau II	Chirurgie urologique ou gynécologique simple ou intervention sur un membre supérieur	Traitement avec HBPM à dose faible
Niveau III	Chirurgie urologique à type de prostatectomie Ou gynécologique lourde Ou sur bassin ou sur genou	Traitement avec HBPM à dose élevée

Tableau 28.8. Prix des HBPM commercialisées en traitement préventif (d'après le Vidal, 2007).

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Coûts journaliers unitaires (grand conditionnement)	Coûts journaliers unitaires (petit conditionnement)
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies sécurisées 0,3 mL = 2 850 UI 0,6 mL = 5 700 UI	3,98 € 7,50 €	4,16 € 8,04 €
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies sécurisées 20 mg = 0,2 mL = 2 000 UI 40 mg = 0,4 mL = 4 000 UI	3,89 € 7,34 €	4,07 € 7,87 €
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies 0,2 mL = 2 500 UI 0,2 mL = 5 000 UI	3,26 € 6,28 €	3,45 € 6,62 €
réviparine	<i>Clivarine</i>	Seringues préremplies 1 432 UI = 0,25 mL 3 436 UI = 0,60 mL	Rupture de stock, produit non disponible	Rupture de stock, produit non disponible
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies 2 500 UI = 0,25 mL 3 500 UI = 0,35 mL 4 500 UI = 0,45 mL	3,33 € 4,86 € 6,40 €	3,15 € 4,68 € 6,09 €

- les seringues de *Lovenox* de 2 000 à 6 000 UI disposent d'un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection. La notice est particulièrement explicite pour sa bonne utilisation ;
- pour l'*Innohep*, c'est une solution différente qui a été retenue. Les seringues sont délivrées dans des « tubes à essais » qui permettent de remettre la seringue dans ce réceptacle après usage. Le système est ensuite verrouillé hermétiquement afin d'être éliminé sans risque de piqûre.

Les concentrations en HBPM sont définies en UI anti-Xa. Il semble qu'en traitement préventif, une méta-analyse sur la prévention des thromboses veineuses en chirurgie générale (Kakkar, 1993) a défini la dose de 3 400 UI anti-Xa comme la dose la plus adéquate en terme de rapport efficacité/risque. Au-delà, les risques d'hématome de paroi augmentent de façon importante. L'efficacité n'est pas directement reliée à la dose mais les effets indésirables le sont. Cela pourrait être un critère de choix secondaire. Les durées de traitement doivent être respectées 10 jours maximum pour la chirurgie générale, 35 jours en orthopédie pour *Lovenox* et *Fragmine* et 14 jours en médecine pour *Lovenox*.

Tous les médicaments sont sur liste I, agréés aux collectivités et remboursés par la Sécurité sociale à 65 %. Cependant, la *Fraxiparine* 0,4 mL n'est pas disponible en ville. Les tableaux de coût (tableau 28.8) comparent les présentations les moins chères (avec un plus grand nombre de seringues). Les présentations dont les coûts ne sont pas fournis ne sont pas disponibles en ville. La *Clivarine* est actuellement en rupture de stock et n'est donc pas disponible en ville.

Autres médicaments

Certains médicaments peuvent être utilisés en traitement préventif mais leur usage devra être réservé aux patients ayant une thrombopénie à l'héparine car leur coût est très élevé. De plus, leur posologie est de 2 administrations par voie sous-cutanée par jour, voire 3 administrations pour le danaparoïde. Ils ne sont actuellement pas disponibles en ville, il est en rétrocession hospitalière sur prescription hospitalière exclusivement.

Le danaparoïde *Orgaran* est à 22,26 € l'ampoule au prix tarif hospitalier, soit entre 43,60 et 65,40 € de coût journalier.

Le *Révasc* est au prix de 16,07 € le flacon, soit 32,14 € de traitement journalier. Il est indiqué en traitement préventif lors des athroplasties de hanche ou de genou et également en cas de chirurgie du genou (ASMR V). La posologie est de 2 injections sous-cutanées de 15 mg par jour. La première injection est effectuée sur la table d'opération après induction de l'anesthésie et pendant 9 à 12 jours maximum. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier.

Le fondaparinux est indiqué en prévention des thromboses veineuses en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur telle que fracture de hanche, prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG), en chirurgie abdominale à haut risque et chez le patient alité jugé à haut risque pour une affection médicale aiguë. Une injection sous-cutanée par jour est nécessaire, le traitement doit débuter 6 heures au minimum après la chirurgie après avoir vérifié l'absence de saignement actif.

Le médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

La seringue de 2,5 mg est à 15,61 € (les deux seringues) ou 50,16 € (les sept seringues), soit un coût de traitement journalier compris entre 7,16 et 7,85 € selon le conditionnement. Cette seringue est sécurisée au moyen d'un système automatique qui évite les piqûres accidentelles après injection.

Les premières études ont montré que :

- la dose de 2,5 mg administrée une fois par jour par voie sous-cutanée était plus efficace que l'énoxaparine 40 mg une fois par jour en prévention des thromboses veineuses dans la chirurgie des fractures de la hanche (respectivement 8,3 % de thromboses contre 19,1 %) et avait une tolérance comparable au niveau des saignements (Eriksson *et al.*, 2001) ;
- la dose de 2,5 mg administrée une fois par jour par voie sous-cutanée était plus efficace que l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour en prévention des thromboses veineuses dans la chirurgie du genou (respectivement 12,5 % de thromboses contre 27,8 %). Dans cette étude, les saignements sous fondaparinux étaient plus importants qu'avec l'énoxaparine (Bauer *et al.*, 2001).

Une étude de recherche de dose a démontré que la dose active était comprise entre 1,5 mg et 3 mg dans la prévention des thromboses après prothèse totale de hanche (Turpie *et al.*, 2001).

Ces études ont démontré l'absence d'activité sur les plaquettes.

TRAITEMENT CURATIF

Héparine non fractionnée

L'HNF est encore utilisée mais nécessite l'emploi d'une seringue électrique avec une surveillance régulière de l'héparinémie. Pour le malade, cela représente des contraintes d'aliement total pendant au moins 3 jours. Pour le personnel infirmier, cela représente également une surcharge de travail.

Le coût n'est pas un critère de choix. Néanmoins, le prix public est indiqué : *Héparine Choay* : 2,20 € le flacon de 5 mL soit 25 000 UI.

Héparine de bas poids moléculaire

Les indications sont devenues le critère de choix prépondérant : *Innohep* et *Lovenox* ont obtenu l'indication dans le traitement des embolies pulmonaires (Hull *et al.*, 2000). La durée du traitement est de 10 jours maximum.

Le nombre d'injection et le coût sont également des critères de choix. En effet, les produits disponibles sont prescrits à raison de 2 injections sous-cutanées par jour à l'exception de l'*Innohep* et de *Fraxodi* qui proposent une seule injection par jour sans augmentation des effets indésirables hémorragiques (Hull, 1992 ; Lindmarker, 1994 ; Charbonnier, 1998). La disponibilité des présentations en fonction du poids du patient peut entrer en ligne de compte :

Fraxiparine et *Fraxodi* proposent plusieurs dosages qui augmentent en fonction du poids : de 0,4 mL pour un poids de 40 à 49 kg à 1 mL pour des poids supérieurs à 100 kg.

Les autres molécules n'ont que deux (*Clivarine* et *Fragmine*) voire 3 présentations (*Lovenox* et *Innohep*) pour couvrir les poids de 40 à 100 kg.

Les seringues de *Fraxiparine*, *Fraxodi*, de *Lovenox* et d'*Innohep* sont équipées des mêmes systèmes de sécurité que ceux décrits ci-dessus pour le traitement préventif.

Les présentations dont le coût n'est pas donné ne sont pas disponibles en ville.

Antivitamines K

Les anticoagulants oraux ne sont pas utilisés dans la phase aiguë du traitement. Cependant, ils sont systématiquement associés au traitement par l'héparine (HNF ou HBPM) car ils permettent de prendre le relais et de traiter au long cours les patients après une TVP ou une embolie pulmonaire (niveau 1A : Buller, 2004).

La durée de traitement est en moyenne respectivement de 3 à 6 mois selon la gravité de la thrombose distale ou proximale. Le coût n'est pas un critère de choix ; néanmoins, il est fourni dans le tableau 28.10. Les paramètres pharmacocinétiques sont, en revanche, le critère de choix important. Ils sont fournis dans le tableau 28.5. Ceci impliquera un nombre de prises de 2, voire 3 comprimés par jour contre une prise quotidienne.

Autres médicaments

Les traitements des thromboses avec thrombopénies induites par l'héparine sont réservés à l'usage hospitalier. Les traitements sont actuellement agréés aux collectivités mais réservés aux hôpitaux (*Orgaran* et *Réfludan*).

Le coût est actuellement un critère de choix :

- 22,26 € par flacon pour un traitement à l'*Orgaran*, à raison de 4 flacons en bolus puis 2 flacons toutes les 4 heures pendant 7 jours soit environ 267 € par jour pour un patient de moins de 90 kg. Au-delà de ce poids, les posologies sont plus élevées. Un traitement complet peut donc coûter 1 958 €. Il sera réalisé par voie IV ou sous-cutanée ;
- 60,70 € pour un flacon de *Réfludan* à raison de 5 flacons par jour pour un adulte de 70 kg en cas de thrombopénie à l'héparine avec nécessité d'utiliser une pompe à perfusion, soit environ 303 € par jour également pour ce traitement. La durée maximale du traitement peut aller jusqu'à 9 jours soit un prix total de 2 730 €. Avant d'administrer ce traitement, il faudra avoir la preuve de la TIIH avec un test d'agrégation plaquettaire à l'héparine ou équivalent. La posologie doit être ajustée sur le TCA qui doit être fait au minimum une fois par jour et dès la 4^e heure de perfusion. Le TCA permettra d'adapter la posologie tout au long du traitement et servira également lors du relais oral avec les antivitamines K. Le coût de traitement est supérieur et la surveillance sera plus importante pour le malade traité par l'hirudine. Des réactions anaphylactiques sévères ayant été observées lors d'une ré-administration de ce médicament, il est vivement recommandé de chercher une autre alternative thérapeutique s'il est nécessaire de traiter un patient qui en a déjà reçu. Le patient doit être prévenu qu'il a été traité par le *Réfludan*. Le *Réfludan* a bénéficié d'une enquête de pharmacovigilance pendant les 2 premières années de sa commercialisation.

Tableau 28.9. Prix des HBPM commercialisées en traitement curatif (d'après le Vidal, 2007).

Noms commerciaux DCI	Présentations	Coûts unitaires (grand conditionnement)	Coûts unitaires (petit conditionnement boîte de 2 seringues)
<i>Fraxiparine</i> nadroparine	Seringues préremplies 0,6 mL = 5 700 UI 0,8 mL = 7 600 UI 1 mL = 9 500 UI	Six seringues pour le 0,6 mL soit 7,49 € l'unité Dix seringues pour le 0,8 mL soit 8,91 € l'unité pas de grand modèle	16,08 € les deux injections 20,26 € les deux injections 20,26 € les deux injections
<i>Lovenox</i> énoxaparine	Seringues préremplies 60 mg = 0,6 mL = 6 000 UI 80 mg = 0,8 mL = 8 000 UI 100 mg = 1 mL = 10 000 UI	Dix seringues soit 7,96 € l'unité 8,85 € l'unité 10,89 € l'unité	18,05 € les deux injections 20,12 € les deux injections 24,93 € les deux injections
<i>Fragmine</i> daltéparine	Seringues préremplies 0,75 mL = 7 500 UI 1 mL = 10 000 UI	Dix seringues soit 6,70 € l'unité 8,37 € l'unité	15,07 € les deux injections 18,98 € les deux injections
<i>Clivarine</i> réviparine	Seringues préremplies 0,6 mL = 3 436 UI 0,9 mL = 5 153 UI	Rupture de stock, produit non disponible	Rupture de stock, produit non disponible
<i>Innohep</i> tinzaparine une injection par jour	Seringues préremplies 0,5 mL = 10 000 UI 0,7 mL = 14 000 UI 0,9 mL = 18 000 UI	Dix seringues soit 10,92 € l'unité 13,44 € l'unité 16,92 € l'unité	24,97 € les deux injections 30,89 € les deux injections 38,08 € les deux injections
<i>Fraxodi</i> nadroparine une injection par jour	Seringues préremplies 0,6 mL = 11 400 UI 0,8 mL = 15 200 UI 1 mL = 19 000 UI	Dix seringues soit 13,10 € l'unité 16,46 € l'unité 16,46 € l'unité	30,11 € les deux seringues 37,17 € les deux seringues 37,17 € les deux seringues

Tableau 28.10. Prix des antivitamines K commercialisés en France (d'après le Vidal, 2007).

DCI	Noms commerciaux	Prix en euros
acénocoumarol	<i>Sintrom</i> <i>MiniSintrom</i>	2,85 € les 30 comprimés 1,72 € les 20 comprimés
fluindione	<i>Préviscan</i>	3,79 € les 30 comprimés
warfarine	<i>Coumadine</i> 2 et 5 mg	2,25 € les 20 comprimés à 2 mg 6,92 € les 30 comprimés à 5 mg

Les risques hémorragiques très importants avec les hirudines et l'absence d'antidote pour ces deux types de médicaments entrent également dans les critères de choix.

Néanmoins, en cas de thrombopénies induites de type II, il n'existe à ce jour pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Le fondaparinux *Arixtra* est indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires non sévères (Buller, 2003 ; 2004). La posologie recommandée est de 7,5 mg pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg soit 0,6 mL administré une seule fois par jour par voie sous-cutanée.

Cette seringue est sécurisée au moyen d'un système automatique qui évite les piqûres accidentelles après injection. Le fondaparinux a fait l'objet de quelques essais dans l'indication thrombopénies induites (D'Amico., 2003 ; Harenberg, 2004) mais il ne dispose pas de l'AMM à ce jour.

En conclusion, les critères de choix sont nombreux et les coûts peuvent être très élevés, ce qui nécessitera d'encadrer précisément les indications d'utilisation de certains médicaments.

Diagramme thérapeutique

Voir figure 28.4.

Les recommandations de l'ACCP (2004) et celles de la SFAR (2005) ont mis le traitement préventif ou curatif des thromboses veineuses profondes avec l'HNF ou les HBPM en niveau de preuve 1A ainsi que le fondaparinux en préventif pour la chirurgie orthopédique.

Certaines indications ayant évolué, nous proposons le diagramme ci-dessus.

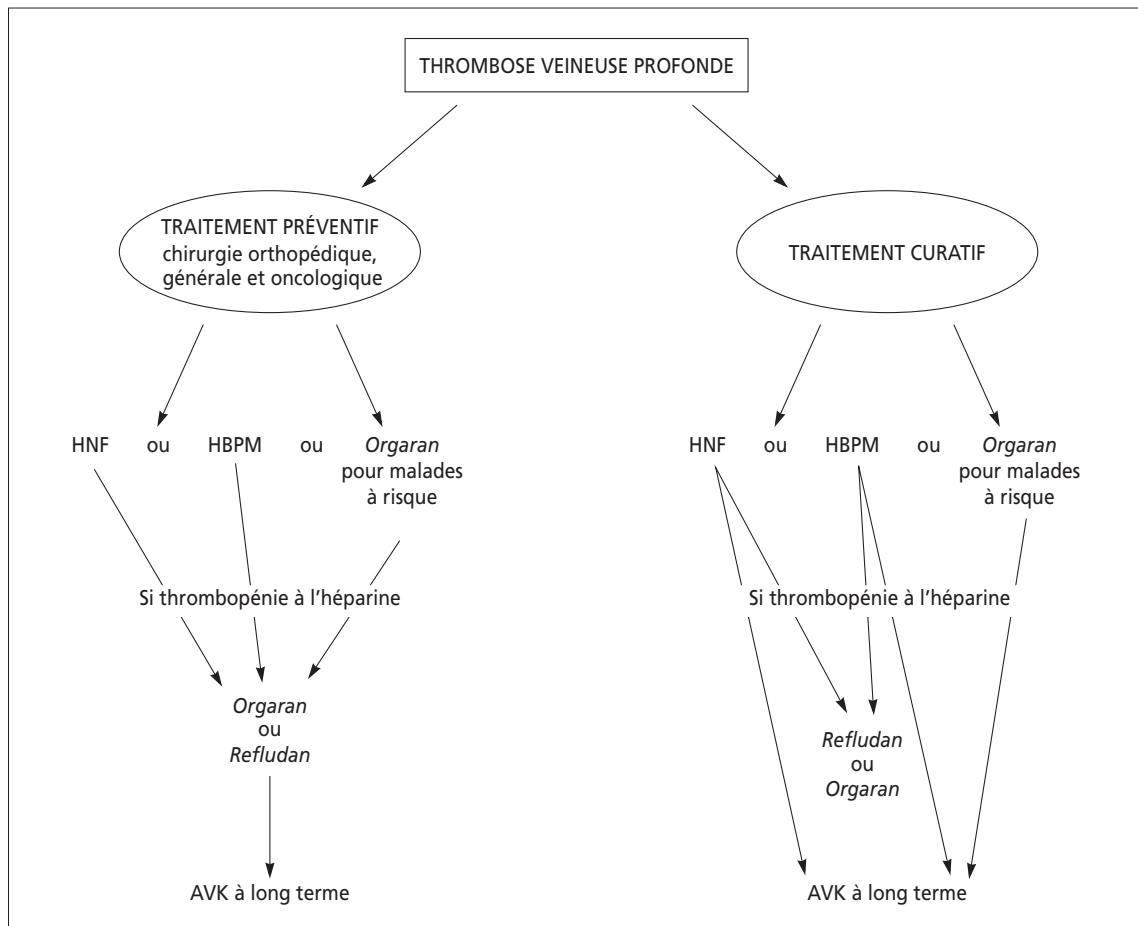


Figure 28.4. Diagramme thérapeutique.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

► Traitement préventif des thromboses

• Héparine

Le seul traitement actuellement disponible est l'héparine calcique. La posologie est de 5 000 UI en 2 ou 3 administrations sous-cutanées par jour selon le type de chirurgie toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures pendant environ 15 jours. Il faudra veiller à changer de sites d'injection (abdomen et hauts des cuisses) car les administrations sont douloureuses. Les injections d'autres médicaments par voie IM sont à proscrire en cas de traitement par l'héparine.

La surveillance plaquettaire deux fois par semaine est indispensable. L'*Héparine calcique Choay* a toutes les formes disponibles en pharmacie de ville.

• Héparine de bas poids moléculaire

En cas de chirurgie sous rachianesthésie et anesthésie péridurale, l'injection préopératoire reste discutée en raison du risque théorique accru d'hématome intrarachidien. La durée du traitement est habituellement d'environ 10 jours pour une intervention en chirurgie générale. La voie élective d'administration est la voie sous-cutanée. Les rythmes d'administration et les posologies pour les différents médicaments commercialisés sont développés dans les tableaux suivants, répartis selon l'indication : chirurgie générale (tableau 28.11), chirurgie oncologique (tableau 28.12) et chirurgie orthopédique (tableau 28.13). Pour les HBPM, une numération plaquettaire sera réalisée deux fois par semaine en comparant avec les résultats préalables au traitement pendant les 7 à 10 jours que dure le traitement jusqu'à déambulation complète.

Une méta-analyse (Eikelboom *et al.*, 2001) a démontré l'intérêt d'une prophylaxie étendue au moins 30 jours après chirurgie de la hanche ou du genou.

• Héparine

• Autres médicaments

Aucune surveillance particulière n'est nécessaire pour le danaparoïde.

Pour les injections sous-cutanées, faire tourner les sites d'injection à chaque administration, soit au moins 4 sites différents.

La désirudine ne doit pas être administrée en IM car il y a un risque d'hématome local. Il faut surveiller le TCA chez les patients à risque, aucune surveillance n'est nécessaire pour les autres patients (Planes, 1993).

Le fondaparinux est indiqué dans la chirurgie abdominale à haut risque thromboembolique. Il n'a pas été décrit de thrombopénie immuno-allergique avec l'*Arixtra*, en conséquence aucune surveillance plaquettaire n'est nécessaire.

► Traitement curatif des thromboses

• Héparine

Le seul traitement actuellement disponible est l'héparine sodique. La voie IV est utilisée et la posologie est de 480 UI/kg/jour en continu. Elle est adaptée au vu des résultats du TCA et de l'héparinémie. Ce traitement est entrepris pendant 3 à 4 jours et le relais est pris précocement par les AVK. L'héparine est arrêtée quand l'INR est compris entre 2 et 3 fois le témoin, 2 jours de suite. Ce traitement nécessite une hospitalisation et une surveillance médicale continue pendant au moins une semaine.

• Héparine de bas poids moléculaire

Les composés utilisés en traitement curatif sont présentés dans le tableau 28.14.

Une numération plaquettaire sera réalisée 2 fois par semaine et comparée avec les résultats préalables au traitement pendant les 7 à 10 jours que dure le traitement jusqu'à déambulation complète y compris équilibration avec les AVK.

Tableau 28.11. Posologies des HBPM pratiquées en traitement préventif des thromboses en chirurgie générale.

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Posologies
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies 0,3 mL = 2 850 UI	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies 20 mg = 0,2 mL = 2 000 UI	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies 0,2 mL = 2 500 UI	1 injection 2 à 4 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
réviparine	<i>Clivarine</i>	Seringues préremplies 1 432 UI = 0,25 mL	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies 2 500 UI = 0,25 mL	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
fondaparinux	<i>Arixtra</i>	Seringues préremplies 2,5 mg/0,5 mL	1 injection par jour pendant 23 jours maximum Traitement débuté minimum 6 heures après la chirurgie

Tableau 28.12. Posologies pratiquées des HBPM en traitement préventif des thromboses en chirurgie oncologique.

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Posologies
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies 0,3 mL = 2 850 UI	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies 40 mg = 0,4 mL = 4 000 UI	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies 0,2 mL = 5 000 UI	1 injection 2 à 4 heures avant la puis 1 injection 12 heures après et ensuite une par jour
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies 3 500 UI = 0,35 mL	1 injection 2 heures avant la chirurgie puis 1 injection par jour
danaparoïde	<i>Orgaran</i>	Ampoules 0,6 mL = 750 UI anti-XA	1 injection 1 à 4 heures avant l'opération, puis 2 injections/jour

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

Tableau 28.13. Posologies des médicaments utilisés en traitement préventif des thromboses en chirurgie orthopédique.

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Posologies
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies 0,3 mL = 2 850 UI 0,4 mL = 3 800 UI 0,6 mL = 5 700 UI	1 injection 12 heures avant la chirurgie de 38 UI/kg puis 1 injection 12 heures après et ensuite une par jour jusqu'au 4 ^e jour où la posologie passe à 57 UI/kg
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies 40 mg = 0,4 mL = 4 000 UI	1 injection 12 heures avant la chirurgie ou 2 heures avant avec 20 mg seulement puis 1 injection 12 heures après et ensuite 1 par jour
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies 0,2 mL = 5 000 UI	1 injection 2 à 4 heures avant la chirurgie puis 1 injection 12 heures après et ensuite 1 par jour
réviparine	<i>Clivarine</i>	Seringues préremplies 3 436 UI = 0,6 mL	1 injection 12 heures avant la chirurgie puis 1 injection 12 heures après et ensuite 1 par jour
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies 4 500 UI = 0,45 mL	1 injection 12 heures avant la chirurgie puis 1 injection 12 heures après et ensuite 1 par jour
danaparoïde	<i>Orgaran</i>	Ampoules 0,6 mL = 750 UI anti-XA	1 injection 1 à 4 heures avant l'opération, puis 2 injections par jour
désirudine	<i>Revasc</i>	Flacons 15 mg = 270 000 unités antihrombine	1 injection 15 min avant l'intervention (ou après si ALR), puis 2 injections par jour pendant 9 à 12 jours
fondaparinux	<i>Arixtra</i>	Seringues préremplies 2,5 mg/0,5 mL	1 injection par jour pendant 23 jours maximum Traitement débuté minimum 6 heures après la chirurgie

Tableau 28.14. Posologies des médicaments utilisés en traitement curatif des thromboses veineuses.

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Posologie
nadroparine	<i>Fraxiparine</i>	Seringues préremplies 1 mL = 9 500 UI	100 UI/kg/jour en 2 administrations quotidiennes
énoxaparine	<i>Lovenox</i>	Seringues préremplies 100 mg = 1 mL = 10 000 UI	10 mg/kg/jour en 2 administrations quotidiennes
daltéparine	<i>Fragmine</i>	Seringues préremplies 1 mL = 10 000 UI	100 à 120 UI/kg/jour en 2 administrations quotidiennes
tinzaparine	<i>Innohep</i>	Seringues préremplies 0,9 mL = 18 000 UI	175 UI/kg en 1 seule administration quotidienne
nadroparine	<i>Fraxodi</i>	Seringues préremplies 1 mL = 19 000 UI	190 UI/kg/jour en 1 administration quotidienne
réviparine	<i>Clivarine</i>	Seringues préremplies 0,6 mL = 3 536 UI 0,9 mL = 5 153 UI	71 UI/kg/jour en 2 administrations quotidiennes La dose de 5 153 UI est recommandée au-dessus de 60 kg
fondaparinux	<i>Arixtra</i>	Seringues préremplies 0,4 mL = 5 mg 0,6 mL = 7,5 mg 0,8 mL = 10 mg	7,5 mg/jour pour patients de 50 à 100 kg pendant 5 jours
danaparoïde	<i>Orgaran</i>	Ampoules 0,6 mL = 750 UI anti-XA	2 500 U anti-Xa en bolus puis 2 000 unités 2 fois par jour ou perfusion continue de 400 unités/heure pendant 4 h puis 300 unités/heure pendant encore 4 h puis 150 à 200 unités par heure pendant 5 à 7 jours
lépirudine	<i>Refludan</i>	Flacons de 50 mg de poudre	0,4 mg/kg en bolus intraveineux puis 0,15 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours

Un dosage de l'activité anti-Xa sera pratiqué au 2^e jour de traitement entre la 4^e et la 6^e heure après l'injection. Les valeurs se situent entre 0,5 et 1 UI anti-Xa pour 2 administrations par jour et doivent être inférieures à 1,8 UI anti-Xa pour l'unique administration journalière. Dans le cas contraire, il faudra adapter la posologie. Ce dosage est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, pour les poids extrêmes (maigreur, obésité) ou une hémorragie inexpliquée.

• Anticoagulants oraux

Avec les AVK de demi-vie courte ou intermédiaire, le traitement est plus difficile à équilibrer. Il est nécessaire de fractionner la dose en 2 à 3 prises par jour, voire de prescrire des doses différentes 1 jour sur 2 en raison des difficultés d'obtention de l'équilibre thérapeutique. Avec les AVK à demi-vie longue, il n'est pas nécessaire de fractionner la dose quotidienne pour obtenir des concentrations biologiques stables. La posologie sera d'une prise par jour de préférence le soir. Ils présentent alors un moindre risque hémorragique ; cependant, leur longue durée d'action peut être considérée comme un inconvénient. Il n'y a jamais de dose de charge ; le traitement est débuté avec la dose supposée efficace. La dose thérapeutique varie selon les individus. Les adaptations de dose se font par quart de comprimé en général au vu des résultats de l'INR (tableau 28.15).

• Autres médicaments

Le danaparoïde sodique *Orgaran* est indiqué dans le traitement de la maladie thromboembolique chez les patients atteints ou non de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) de type II aigu. La présentation est en ampoules de verre (0,6 mL = 750 U anti-Xa). La posologie est de 2 500 U anti-Xa en bolus suivi par une administration sous-cutanée de 2000 unités 2 fois par jour ou en perfusion continue de 400 unités/heure pendant 4 heures puis 300 unités/heure pendant les 4 heures suivantes puis une perfusion d'entretien de 150 à 200 unités par heure pendant 5 à 7 jours. La posologie sera augmentée pour des patients d'un poids supérieur à 90 kg. La voie IV sera préférée pour les patients à risque ou d'un poids supérieur à 90 kg. La surveillance biologique fera appel à la mesure de l'activité anti-Xa. La surveillance quotidienne des plaquettes peut s'avérer nécessaire.

Pour le *Refludan*, lépirudine, la posologie sera de 0,4 mg/kg en bolus puis 0,15 mg/kg/h en perfusion IV continue, la durée de la perfusion sera de 2 à 10 jours et la posologie sera adaptée sur le TCA (1,5 à 2,5 fois le témoin). La pre-

mière détermination du TCA sera faite 4 heures après la première administration puis ensuite une fois par jour. Si la valeur du TCA est supérieure à la limite maximale de la zone thérapeutique définie, la perfusion sera arrêtée pendant 2 heures, puis redémarrée à un débit diminué de moitié. Le TCA sera refait toutes les 4 heures pour permettre d'adapter la posologie. Si la valeur du TCA est trop basse, la dose sera augmentée de 20 % et un contrôle du TCA sera réalisé 4 heures après. La posologie varie en fonction du poids et de l'insuffisance rénale. Pour les patients dialysés, il ne faudra pas utiliser ce traitement. Ce composé n'est utilisé qu'en cas de thrombopénie avérée de type II à l'héparine. À chaque utilisation, il faudra remplir un dossier de pharmacosurveillance qui relèvera les effets indésirables graves pendant le traitement et l'évolution des malades avec une indication des décès et des amputations.

Il n'a pas été décrit de thrombopénie immuno-allergique avec l'*Arixtra*, en conséquence aucune surveillance plaquettaire n'est nécessaire. La posologie est de 5 mg pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg et 10 mg pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg. Le traitement sera poursuivi pendant 5 jours pendant lesquels le relais avec les AVK sera réalisé.

Surveillance biologique

► Héparines

• Activités anti-Xa et anti-IIa

L'HNF et les HBPM ne peuvent être que très difficilement dosées dans le plasma en tant que telles. Il est nécessaire de recourir à des marqueurs potentiels de leur activité biologique, en l'occurrence l'activité anti-IIa et l'activité anti-Xa. Pour l'HNF, le rapport anti-Xa sur anti-IIa est de 1, alors qu'il est plus élevé pour les HBPM.

– pour l'activité anti-Xa, une technique amidolytique est indispensable ; l'étalon international titre 168 UI/mg (Tobolem, 1993 ; Recommandations GEHT, 1998). Pour les HBPM, en cas de patients à risque en traitement préventif, le dosage de l'activité anti-Xa (en cas de doute) est réalisé une seule fois le 2^e jour de traitement entre la 3^e et la 4^e heure après l'injection. Les valeurs doivent être comprises entre 0,5 et 1 UI anti-Xa/mL. Dans le cas d'un traitement curatif, les valeurs doivent être comprises entre 0,5 et 1 UI/mL pour les 2 administrations quotidiennes et inférieure à 1,8 UI/mL pour l'unique administration journalière ;

Tableau 28.15. Posologies des anticoagulants oraux pratiquées en traitement curatif des thromboses veineuses.

DCI	Noms commerciaux	Présentations	Posologies
acénocoumarol	<i>Sintrom</i> <i>MiniSintrom</i>	Comprimés quadrisécables 4 mg Comprimés 1 mg	4 mg dose initiale puis 1 à 8 mg/jour en 2 prises
warfarine	<i>Coumadine</i>	Comprimés sécables 2 mg et 5 mg	6 mg dose initiale puis 2 à 10 mg/jour en 1 prise
fluindione	<i>Préviscan</i>	Comprimés sécables 20 mg	20 mg dose initiale puis 10 à 30 mg/jour en 1 prise

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

- pour l'activité anti-IIa, des techniques amidolytique et chronométrique sont disponibles. L'étalon international actuel d'héparine est le 4^e. Cette activité n'est dosée en routine que dans certains laboratoires spécialisés en hémostase.

• Héparinémie

Les traitements à l'héparine sont suivis par la mesure de l'héparinémie. L'héparinémie permet de mesurer l'effet anticoagulant de l'héparine circulante mais ne permet pas d'apprécier les effets de l'héparine fixée sur la cellule endothéliale ni son action antithrombotique.

• Temps de céphaline activé

Le TCA (temps de céphaline + activateur) est également une mesure biologique très utilisée dans la surveillance des traitements à l'héparine. C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqué auquel on ajoute un activateur des facteurs contacts (la céphaline) et du calcium sous forme de chlorure après incubation à 37 °C. Le TCA normal varie de 30 à 40 s pour un témoin selon les réactifs et les laboratoires.

En cas de traitement à l'héparine, les résultats biologiques suivants sont observés :

- voie IV continue :
 - TCA : 2 fois le témoin,
 - héparinémie : 0,40 à 0,60 UI/mL ;
- voie IV discontinuée :
 - TCA : 1,5 à 2 fois le témoin,
 - héparinémie : 0,15 à 0,30 UI/mL ;
- voie sous-cutanée 2 ou 3 fois/j :
 - TCA : 1,5 à 2 fois le témoin,
 - héparinémie : 0,15 à 0,30 UI/mL.

Les heures de prélèvements sont importantes. Ces résultats sont obtenus, sauf pour l'administration continue, lorsque le prélèvement est fait une heure avant l'injection suivante d'héparine.

Les HBPM n'ont aucune influence sur l'INR (voir ci-dessous).

► Anticoagulants oraux

Un traitement par AVK doit être suivi par l'INR. L'INR (*International Normalized Ratio*) est un mode d'expression du temps de Quick (TQ). Le TQ est sensible à la diminution de trois des quatre facteurs vitamine K dépendants, les facteurs II, VII et X. L'INR est le rapport TQ malade/TQ témoin élevé à une puissance donnée, fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée, variable d'un lot à l'autre et surtout d'un laboratoire à l'autre. Seul l'INR doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK. Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le taux de prothrombine (TP), autre expression du TQ. Le TP doit être abandonné pour la surveillance des AVK. Malgré cette standardisation, il reste souhaitable que le patient fasse mesurer son INR toujours dans le même laboratoire (fiche de transparence Afssaps, 2001).

Le résultat doit être compris entre 2,5 et 3.

Les premiers contrôles doivent se faire 48 heures après la première prise et ensuite tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

► Danaparoïde

Pour le danaparoïde, le dosage de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire sauf pour les patients à risque.

La valeur de l'INR est modifiée dans les 5 heures qui suivent l'injection de danaparoïde. Cette interférence est importante à surveiller lors du relais d'un traitement par *Orgaran* avec les anticoagulants oraux. En général, la surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH et recevant *Orgaran* pour le traitement des manifestations thromboemboliques n'est pas nécessaire. Une surveillance peut être envisagée dans certaines situations cliniques, en particulier en cas de surpoids, de cachexie, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique élevé.

Schéma intraveineux : l'activité plasmatique anti-Xa doit être comprise entre 0,5 et 0,7 unité/mL lorsqu'elle est mesurée 5 à 10 min après le bolus ; elle ne doit pas dépasser 1 unité/mL pendant la phase d'ajustement et doit être comprise entre 0,5 et 0,8 unité/mL pendant le traitement d'entretien (soit 3 à 5 jours après le début du traitement).

Schéma sous-cutané : l'activité anti-Xa plasmatique, mesurée au 3^e jour de traitement, doit être comprise entre 0,4 et 0,8 unité/mL ; elle sera effectuée à mi-chemin entre 2 injections.

► Hirudines

Elles inhibent totalement la coagulation. Aux doses habituelles, le TCA et le temps de Quick sont très allongés. Pour ces nouveaux composés, le TCA est l'examen de choix pour le suivi de la lépirudine et de la désirudine. Il doit être compris entre 1,5 et 2,5 fois la normale. Au-delà, le risque hémorragique est fortement accru. La desmopressine par voie intraveineuse peu être utilisée pour raccourcir le TCA.

► Fondaparinux

Aucune surveillance biologique n'est nécessaire.

Adaptation posologique

► Traitement préventif

• Héparine

Le traitement à l'héparine est suivi par le TCA ou l'héparinémie. Il existe une interaction avec les anticoagulants oraux sur les tests biologiques mais en traitement préventif, ils ne sont jamais associés, (certaines situations particulières peuvent conduire à utiliser les AVK en traitement préventif, notamment les thrombopénies induites à l'héparine, et les malades porteurs de prothèses valvulaires cardiaques). De plus, une numération hebdomadaire des plaquettes doit être réalisée.

En fonction du terrain, il faut faire attention au risque hémorragique accru devant des pathologies sous-jacentes telles que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale ou l'hypertension artérielle non contrôlée, les antécédents d'ulcère digestif ou toute lésion organique susceptible de saigner. Les mêmes précautions seront prises avec les maladies vasculaires de la choroïdée ou les périodes postopératoires après chirurgie du cerveau ou de la moelle épinière.

• Héparines de bas poids moléculaire

Il y a une précaution d'emploi avec les anticoagulants oraux mais en traitement préventif, ils ne sont jamais associés. Le dosage de l'activité anti-Xa n'est plus demandé sauf dans les cas d'obésité extrême ou de résistance au traitement. Une numération des plaquettes doit être réalisée avant traitement et 2 fois par semaine pendant le traitement. Il faut éviter d'associer les corticoïdes.

• Autres médicaments

Le danaparoïde ne nécessite pas de surveillance biologique (mesure de l'activité anti-Xa) en cas de traitement préventif d'une thrombose veineuse profonde sauf pour les patients insuffisants rénaux ou ceux qui pèsent plus de 90 kg.

Pour les hirudines, il peut être indispensable de suivre le TCA pour vérifier l'absence d'effets indésirables.

Pour le Revasc, les précautions sont les mêmes, l'administration par voie sous-cutanée permettra une utilisation plus facile. Cependant, l'insuffisance hépatique et rénale contre-indique l'emploi de ce traitement. La surveillance du traitement sera également réalisée par le TCA et les limites sont les mêmes.

Pour le fondaparinux, aucune surveillance biologique n'est nécessaire pour adapter la posologie.

► Traitement curatif

• Héparine

L'héparinémie et le TCA permettent d'adapter la concentration de l'héparine dans la seringue électrique. Le malade doit avoir un TCA double ou triple du témoin. La numération des plaquettes 2 fois par semaine reste une obligation pour tout traitement à l'héparine. La posologie est augmentée si l'héparinémie est inférieure à 0,15 UI/mL et diminuée si l'héparinémie est supérieure à 0,6 UI/mL.

• Héparines de bas poids moléculaire

Une numération des plaquettes doit être réalisée avant traitement et 2 fois par semaine pendant le traitement. Un dosage de l'activité anti-Xa sera pratiqué au 2^e jour de traitement entre la 4^e et la 6^e heure après l'injection. Les valeurs se situent entre 0,5 UI anti-Xa et 1 UI anti-Xa pour 2 administrations par jour et doivent être inférieures à 1,8 UI anti-Xa pour l'unique administration journalière. Les posologies seront adaptées si les résultats sont en dehors de ces fourchettes.

• Danaparoïde

La posologie est de 2 500 U anti-Xa en bolus suivi par une administration sous-cutanée de 2 000 unités 2 fois par jour

ou en perfusion continue de 400 unités/heure pendant 4 heures puis 300 unités/heure pendant les 4 heures suivantes puis une perfusion d'entretien de 150 à 200 unités par heure pendant 5 à 7 jours. La posologie sera augmentée pour des patients d'un poids supérieur à 90 kg. La voie IV sera préférée pour les patients à risque ou d'un poids supérieur à 90 kg.

• Refludan

La posologie sera de 0,4 mg/kg en bolus puis 0,15 mg/kg/h en perfusion IV continue, la durée de la perfusion sera de 2 à 10 jours et la posologie sera adaptée sur le TCA (1,5 à 2,5 fois le témoin). Les valeurs cibles du TCA doivent être déterminées :

- sur un automate de coagulation en utilisant « l'actine FS » ou la néothromtine, le TCA du patient doit se situer entre 1,5 et 3 fois celui du témoin ;
- avec les autres réactifs, la limite supérieure de la fourchette thérapeutique du TCA doit être ramenée à 2,5 fois le temps du témoin ;
- pour fixer des limites exactes et spécifiques pour le TCA, il est recommandé d'étalonner l'appareillage et le réactif du laboratoire en analysant un échantillon de plasma humain standardisé additionné de 0,15 µg/mL de lépirudine (limite inférieure), puis de 1,5 µg/mL de lépirudine (limite supérieure).

Modification du schéma posologique :

- toute valeur du TCA se trouvant en dehors de la fourchette thérapeutique doit être immédiatement confirmée avant d'envisager une modification posologique, sauf si l'état clinique du patient nécessite une action immédiate ;
- si la nouvelle valeur du TCA est au-dessus de la limite supérieure de la fourchette thérapeutique, la perfusion doit être interrompue pendant 2 heures. Après cette interruption, la perfusion doit être reprise à un débit réduit de moitié (aucun bolus intraveineux supplémentaire ne doit être injecté). Le TCA doit ensuite être recontrôlé 4 heures plus tard ;
- si la nouvelle valeur du TCA est au-dessous de la limite inférieure de la fenêtre thérapeutique, la vitesse de perfusion doit être augmentée de 20 %, puis le TCA recontrôlé 4 heures plus tard ;
- en général, un débit de perfusion de 0,21 mg/kg/heure ne doit pas être dépassé sans recherche des anomalies de la coagulation qui pourraient empêcher d'obtenir une réponse du TCA appropriée.

La posologie varie en fonction du poids et de l'insuffisance rénale.

• Fondaparinux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

• Anticoagulants oraux

Un traitement par AVK requiert une surveillance biologique rigoureuse et régulière afin d'adapter la dose optimale pour chaque patient. Ceci permet d'avoir une efficacité thérapeutique optimale avec un risque hémorragique moindre. Le test de surveillance utilisé est le temps de

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

Quick ou temps de prothrombine TP et son expression actuelle en INR décrite ci-dessus. Deux zones thérapeutiques ont été définies :

- pour le traitement en relais de l'héparine pour thrombose veineuse constituée et embolie pulmonaire ainsi qu'en prévention primaire des thromboses veineuses, l'INR doit être compris entre 2 et 3, soit un TP entre 35 et 45 % ;
- pour les embolies récidivantes et les prothèses valvulaires (non traitées ici), l'INR doit être compris entre 3 et 4,5, soit un TP entre 25 et 35 % ;
- pour les relais avec le danaparoïde, l'INR doit être déterminé sur un prélèvement réalisé avant l'injection du matin ; le relais dure 72 heures en règle générale.

Un contrôle biologique doit être réalisé au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. Par la suite, le contrôle peut être mensuel. Néanmoins, à chaque événement intercurrent, il faudra contrôler le TP au bout d'une semaine.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Héparine

En traitement préventif, la voie sous-cutanée sera préférée. Les injections seront faites à intervalle régulier de 8 heures toujours au même moment de la journée. Cependant, la voie IV avec seringue électrique est la voie la plus efficace en cas de traitement curatif. L'administration est alors indépendante du moment de la journée. L'héparine est incompatible en perfusion avec beaucoup d'autres composés, notamment l'insuline, les solutés de remplissage, l'albumine, les lipides et les vitamines du groupe B.

Héparines de bas poids moléculaire

La technique de l'injection sous-cutanée est importante. Elle doit être réalisée chez un patient en décubitus dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'injection proprement dite consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement et non tangentiellement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Cette technique est la même pour toutes les HBPM en traitement préventif et curatif. L'injection est réalisée à peu près toujours à la même heure, le matin de préférence car les prélèvements pour contrôle de l'anti-Xa sont faits en moyenne 4 heures après l'injection.

Il ne faut surtout pas administrer ces composés ou d'autres médicaments par voie IM pendant toute la durée du traitement.

Les seringues sont préremplies et ne nécessitent donc pas de manipulation particulière pour préparer l'injection.

Anticoagulants oraux

La voie orale est la seule voie possible en France. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Cependant, ils doivent être administrés toujours au même moment de la journée pour éviter les fluctuations du traitement. Les AVK à demi-vie longue seront administrés le soir de préférence en une seule prise quotidienne.

Aux États Unis, il existe une forme IV de *Coumadine* mais elle n'offre pas d'intérêt par rapport aux HBPM car son délai d'action est relativement long (12 heures au moins).

Autres médicaments

Le danaparoïde est administré par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour au niveau de l'abdomen. Les sites d'injection seront changés sur un rythme de 4 sites différents utilisés tour à tour. La voie IV continue peut également être utilisée en cas de traitement curatif. Il est compatible avec le sérum physiologique (NaCl 0,9 %) et le glucose à 5 % mais lors de la perfusion continue, aucun autre médicament ne peut être ajouté.

Les hirudines sont administrées différemment selon les médicaments :

- *Revasc* par voie sous-cutanée 2 fois par jour au niveau de l'abdomen ; les sites d'injection en cas d'injection sous-cutanée seront changés sur un rythme de 4 sites différents utilisés tour à tour ;
- *Refludan* en perfusion IV continue, avec un bolus initial et une perfusion de 0,15 mg/kg/h avec dosage du TCA toutes les 4 heures et adaptation de la posologie régulièrement. La seringue électrique doit être changée toutes les 12 heures. Aucun autre médicament ne peut être mélangé avec la lépirudine dans le perfuseur électrique.

Le fondaparinux est administré par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• Héparine

Les contre-indications de l'héparine sont les suivantes :

- tendances hémorragiques ;
- endocardite infectieuse aiguë ;
- postchirurgie du cerveau et de la moelle épinière ;
- accident vasculaire cérébral hémorragique ;
- antécédent de thrombopénie à l'héparine.

• Héparines de bas poids moléculaire

Les contre-indications absolues au traitement préventif ou curatif sont les mêmes que pour l'HNF :

- hypersensibilité à une des molécules ;
- les antécédents de thrombocytopénie sous héparine quelle qu'elle soit ;
- les troubles d'hémostase ;

- les lésions organiques susceptibles de saigner ;
- les endocardites aiguës infectieuses ;
- un accident vasculaire cérébral hémorragique.

Les contre-indications relatives sont l'association avec l'aspirine, les AINS et le *Dextran 40*.

En cas de traitement curatif, si la clairance de la créatinine plasmatique est inférieure à 30 mL/min, les HBPM sont contre-indiquées.

Il n'y a pas d'effet tératogène démontré pour les HBPM mais néanmoins l'attitude la plus classique est d'utiliser l'héparine à raison de deux injections par jour en cas de grossesse. Leur usage est déconseillé pendant le 1^{er} trimestre. Néanmoins, il reste possible de les utiliser pendant les 2 derniers mois.

Il n'y a pas de passage dans le lait ; donc l'allaitement est possible en cas de traitement avec les HBPM.

• Anticoagulants oraux

Un traitement par AVK ne doit être entrepris qu'après avoir éliminé les contre-indications au traitement et avoir informé le patient de façon précise et écrite. Les contre-indications sont les suivantes :

- hypersensibilité connue au produit choisi ou à sa famille ou à l'un des excipients ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- allaitement (indanediones) ;
- grossesse (surtout les 15 derniers jours).

Les AVK sont formellement contre-indiqués en cas de grossesse. Il faut leur substituer une héparinothérapie dès qu'une femme souhaite un enfant. Pour toutes les femmes en âge de procréer, il est indispensable d'associer un traitement contraceptif.

La *Coumadine* et le *Sintrom* ne passent pas dans le lait maternel. L'allaitement sera donc possible avec ces deux composés.

À ces contre-indications viennent s'ajouter des circonstances où l'utilisation des AVK est généralement déconseillée et ne se conçoit qu'après une évaluation très soignée du rapport bénéfice/risque individuel :

- patient de plus de 65 ans ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral ;
- antécédent d'hémorragies digestives ;
- facultés intellectuelles déficientes ;
- grande variabilité des INR au début du traitement.

Dans ces cas-là, les facteurs de comorbidité sont l'infarctus du myocarde récent, une insuffisance rénale, un diabète et un hématokrite à moins de 30 %.

• Autres médicaments

Les contre-indications du danaparoïde sont les mêmes que celles des héparines :

- affection hémorragique grave, par exemple hémophilie et purpura thrombocytopénique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et s'il n'existe aucune alternative thérapeutique ;
- accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë ;

- situation hémorragique non contrôlable ;
- insuffisance rénale ou hépatique sévère, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ;
- hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave ;
- ulcère gastroduodénal évolutif, sauf si cet ulcère est la cause de l'intervention chirurgicale ;
- rétinopathie diabétique ;
- endocardite bactérienne aiguë ;
- hypersensibilité au danaparoïde ;
- test d'agrégation plaquettaire *in vitro* positif en présence de danaparoïde chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou par un anticoagulant apparenté ;
- hypersensibilité aux sulfites.

L'administration par voie IM est contre-indiquée. La protamine n'est pas un antidote et son administration n'est pas conseillée. Il faudra administrer du plasma frais congelé ou des plaquettes. Le danaparoïde n'est pas recommandé en cas de grossesse et d'allaitement, bien que les études animales n'aient pas démontré d'effet tératogène.

La prescription des hirudines est particulièrement discutée dans les situations suivantes où le risque hémorragique est accru :

- ponction de gros vaisseaux ou biopsie d'organe récentes ;
- présence d'anomalies vasculaires ou organiques ;
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, ou de chirurgie intracrânienne ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- endocardite bactérienne ;
- insuffisance rénale à un stade avancé ;
- diathèse hémorragique ;
- intervention chirurgicale majeure récente ;
- hémorragie récente (par exemple : intracrânienne, gastro-intestinale, intraoculaire, pulmonaire) ;
- signes hémorragiques manifestes ;
- poussée évolutive récente d'ulcère gastroduodénal ;
- âge > 65 ans.

La rétinopathie diabétique et l'allergie aux sulfites sont des contre-indications au traitement par les hirudines. Il faut éviter leur emploi en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Il n'est pas conseillé d'associer les autres HBPM et/ou le dextran avec les hirudines. Les hirudines prolongent le TP et le TCA. Attention donc à la non-fiabilité de ces examens en cas d'association, soit avec de l'héparine, soit avec des anticoagulants oraux. Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage ; il faudra recourir à une transfusion sanguine. Les hirudines sont contre-indiquées en cas de grossesse ; aussi, un test de grossesse doit être réalisé avant l'administration. L'allaitement est déconseillé en l'absence de données supplémentaires.

Les contre-indications du fondaparinux sont :

- l'hypersensibilité au fondaparinux ou à l'un des excipients ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- endocardite bactérienne aiguë ;

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

- insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 mL/min pour *Arixtra* 2,5 mg et clairance de la créatinine < 30 mL/min pour les autres dosages.

► Interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent augmenter le risque thrombotique, il faudra en tenir compte lors des prescriptions pour l'adaptation posologique : contraceptifs hormonaux, hormonothérapie substitutive de la ménopause, érythropoïétines et antiestrogènes (Prescrire 2006).

• Héparine

Les médicaments qu'il est déconseillé d'associer avec l'héparine sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés et le dextran 40. Certaines prostaglandines, céphalosporines, acide valproïque et certains cytotoxiques potentialisent le risque hémorragique des héparines en général. Le tableau 28.16 précise le mécanisme d'action des associations déconseillées et les risques encourus.

• Héparines de bas poids moléculaire

Les médicaments qu'il est déconseillé d'associer avec les HBPM sont les mêmes que pour l'héparine (voir tableau 28.16).

• Anticoagulants oraux

Les médicaments contre-indiqués avec les AVK car ils augmentent le risque hémorragique sont donnés dans le tableau 28.17 qui résume les mécanismes d'action et les attitudes pratiques.

Les associations déconseillées figurent dans le tableau 28.18.

• Danaparoïde

Le danaparoïde peut être utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférant avec l'activité plaquettaire (tels que l'aspirine et les AINS) ou aux médicaments à potentialité ulcérogène (tels que les corticostéroïdes), mais la prudence reste nécessaire du fait de l'augmentation du risque hémorragique.

• Hirudines

L'administration concomitante d'agents thrombolytiques (comme le rt-PA ou la streptokinase) est susceptible de :

- majorer le risque de complications hémorragiques ;
- potentialiser considérablement l'allongement du TCA induit par *Refludan*.

Un traitement concomitant par des dérivés coumariniques (antivitamines K) ainsi que par des médicaments qui affectent la fonction plaquettaire peut également accroître le risque de saignement.

L'utilisation concomitante :

- d'agents antiagrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique, comme la ticlopidine ou le clopidogrel ;
 - d'antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine GPIIb/IIIa comme l'éptifibatide, le tirofiban ou l'abciximab ;
 - d'autres inhibiteurs de la thrombine comme les héparines de bas poids moléculaire ;
- n'a pas été évaluée.

• Fondaparinux

Le fondaparinux ne doit pas être associé avec les médicaments suivants : hirudines, fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa, héparine, HBPM, danaparoïde.

► Surdosage

• Héparine

En cas de surdosage, il faut administrer de la protamine *Protamine Choay* qui neutralise totalement l'effet de l'héparine à raison de 1 mL soit 1 000 U de protamine pour 1 000 unités d'héparine.

• Héparines de bas poids moléculaire

En cas de surdosage, la protamine n'est pas un antidote total ; 0,6 mL neutralise environ 0,1 mL de *Fraxiparine* ; 1 mL neutralise partiellement 1 mg d'enoxyparine et 1 mL neutralise 100 UI de tedelparine.

• Danaparoïde

En cas d'hémorragie grave (autre que celle liée à un problème chirurgical), le traitement par le danaparoïde devra être interrompu et il faudra déterminer s'il est nécessaire de pratiquer une transfusion sanguine ou de recourir à l'administration de plasma frais congelé ou de plaquettes. Si l'hémorragie est incontrôlable, une plasmaphérèse pourra être envisagée.

Tableau 28.16. Médicaments à ne pas associer avec l'héparine, mécanismes en cause et attitudes pratiques.

Médicaments en cause	Mécanismes d'action	Attitudes
acide acétylsalicylique	Augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale	Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé type paracétamol
anti-inflammatoires non stéroïdiens	Augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale	Si l'association ne peut être évitée, la surveillance clinique et biologique doit être étroite
dextran 40	Augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire	Ajuster la posologie de l'héparine de façon à ne pas dépasser une hypocoagulabilité supérieure à 1,5 fois le témoin pendant l'association et 8 jours après l'arrêt du dextran

Tableau 28.17. « Associations contre-indiquées » avec les antivitamines K (d'après le Vidal, 2007).

Médicaments en cause Contre-indications	Mécanismes d'action Augmentation du risque hémorragique	Attitudes pratiques
salicylés à forte dose voie générale	Inhibition de l'agrégation plaquettaire et déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques	Ne pas associer. Prescrire d'autres analgésiques antipyrétiques
miconazole voie générale et gel buccal	Augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme (hémorragies imprévisibles)	Ne pas associer. Prescrire un autre antifongique
phénylbutazone voie générale	Inhibition de l'agrégation plaquettaire et déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques conjuguée à l'agression de la muqueuse gastroduodénale	Ne pas associer. Prescrire un autre anti-inflammatoire

Tableau 28.18. « Associations déconseillées » avec les antivitamines K (d'après le Vidal, 2007).

Association déconseillée (AVK en cause)	Augmentation du risque hémorragique	Attitude pratique
acide acétylsalicylique voie générale	Inhibition de l'agrégation plaquettaire et déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques	Nécessité de contrôler le temps de saignement si utilisation de petites doses de salicylés
anti-inflammatoires non stéroïdiens voie générale	Inhibition de l'agrégation plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale (contre-indications avec la phénylbutazone)	Si l'association ne peut être évitée, la surveillance clinique et biologique doit être étroite
chloramphénicol voie générale	Diminution de la métabolisation hépatique de l'anticoagulant oral	Si l'association ne peut être évitée, contrôle du TP plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
diflunisal	Déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques	Utiliser d'autres antalgiques type paracétamol
ticlopidine	Inhibition de l'agrégation plaquettaire	L'association n'est pas justifiée
5-FU (warfarine)	Augmentation du risque hémorragique	Si l'association ne peut être évitée, contrôle du TP plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement

Bien que la protamine neutralise partiellement l'activité anticoagulante du danaparoiide, le bien-fondé de son utilisation n'est pas établi ; on ne peut donc pas en recommander l'usage.

• Hirudines

Un surdosage est susceptible de majorer le risque hémorragique. On ne dispose actuellement d'aucun antidote spécifique de la lépirudine. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations plasmatiques excessives de lépirudine, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- **arrêter** immédiatement l'administration de *Refludan* ;
- déterminer le TCA et les autres paramètres de la coagulation, si approprié ;
- doser l'hémoglobine et préparer une transfusion sanguine ;
- adopter les mesures actuellement préconisées en cas d'état de choc.

Des comptes rendus de cas et des données obtenues *in vitro* suggèrent par ailleurs qu'une hémofiltration ou

une hémodialyse (avec une membrane de dialyse à haut flux ayant une limite de filtration de 50 000 d) peuvent être utiles dans cette situation. Les résultats d'études réalisées chez le porc ont montré que l'administration de facteur de Von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de poids corporel) réduit significativement le temps de saignement.

• Fondaparinux

L'administration des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Il n'existe pas d'antidote connu. En cas de surdosage, il est nécessaire d'arrêter le traitement et de procéder à une transfusion de sang ou de plasma.

Prévention des effets indésirables

► Héparine

L'héparine peut induire deux types de thrombopénie qui sont définis dans le tableau 28.19.

Tableau 28.19. Différences entre les thrombopénies de types I et II.

	Thrombopénie transitoire et modérée de type I	Thrombopénie sévère et permanente de type II
Chute des plaquettes	Modérée > 100 × 10 ⁹ /L	Sévère < 100 × 10 ⁹ /L
Survenue	Précoce (J1-J4)	Retardée (J5-J16)
Fréquence	Faible	Rare
Résolution	Spontanée	À l'arrêt de l'héparine
Complications	Aucune	Thromboses graves
Mécanisme	Direct	Immunologique
	Agrégation plaquettaire (réversible)	(développement d'anticorps antiplaquettaires)

Les thrombopénies précoces et transitoires de type I ne s'accompagnent d'aucune complication et régressent malgré la poursuite du traitement. Il est difficile d'affirmer néanmoins que cette forme bénigne n'évoluera pas vers une forme sévère (Samama, 1998 ; Warkentin, 1998).

Les thrombopénies sévères retardées et permanentes de type II sont une complication rare mais grave voire fatale des traitements à l'héparine (HNF et HBPM). Elles sont fréquemment associées à des thromboses veineuses ou artérielles imposant l'arrêt du traitement à l'héparine et le recours à un traitement par d'autres composés, *Orgaran*, *Réfludan*, AVK ou thrombolytiques. L'instauration d'un traitement par danaparoïde nécessite de réaliser un test de réactivité croisée *in vitro* car dans 5 à 10 % des cas, il peut ne pas être une bonne alternative thérapeutique (Tardy-Poncet, 1996).

La physiopathologie des thromboses associées aux thrombopénies induites par l'héparine est encore imparfaitement comprise. Cependant, plusieurs éléments sont impliqués :

- une activation plaquettaire avec libération de microparticules procoagulantes,
- une neutralisation de l'héparine,
- une fixation des anticorps héparine-dépendants sur les cellules endothéliales entraînant une augmentation de la synthèse de facteur tissulaire déclenchant la coagulation et favorisant le développement des thromboses.

Les thrombopénies induites à l'héparine (TIH) sont une complication rare mais grave de l'héparinothérapie. La fréquence de cet effet indésirable est de l'ordre de 3 % avec l'héparine et 0,1 % avec les HBPM. Il est indispensable de surveiller les plaquettes. Le risque de thrombocytopénie grave apparaît entre le 5^e jour et le 21^e jour après instauration du traitement mais il peut être plus précoce s'il existe des antécédents. Lorsque la chute des plaquettes a lieu, il faut arrêter d'urgence l'héparinothérapie en cours et passer à l'*Orgaran*, danaparoïde ou au *Réfludan*, lépirudine.

Il faut être prudent en cas d'insuffisance rénale car il y a un risque d'hyperkaliémie.

Il existe parfois des nécroses cutanées au point d'injection avec un purpura préalable. Dans ce cas, le traitement sera arrêté. Par injection sous-cutanée, il se produit parfois quelques hématomes au point d'injection et quelques nodules inflammatoires qui se résorbent en quelques jours.

Il existe des risques d'ostéoporose lors des traitements au long cours, notamment pendant la grossesse.

► Héparines de bas poids moléculaire

Il faut éviter d'administrer ces médicaments ou d'autres par voie IM. Il existe parfois des hématomes au point d'injection qui ne nécessitent pas d'arrêter le traitement.

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux, etc.).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf. Interactions médicamenteuses).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours. Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas.

► Danaparoïde

Une majoration des saignements ou des hématomes peut se produire au niveau du site opératoire. Des ecchymoses, des hématomes ou des douleurs aux points d'injection ont été rapportés, notamment lors de l'utilisation par voie sous-cutanée dans l'indication curative, en raison du volume important injecté.

Des manifestations cutanées et des réactions d'hypersensibilité locale ou générale ont également été décrites.

Lors du traitement par danaparoïde, de rares cas de thrombopénie analogue à celle causée par l'héparine non fractionnée ou par les héparines de bas poids moléculaire ont été observés, mais seulement chez des patients déjà sensibilisés soit à l'héparine non fractionnée, soit aux héparines de bas poids moléculaire.

► Hirudines

Les informations suivantes sont basées sur les études cliniques réalisées chez des patients atteints de TIH de type II, chez des patients qui présentent un syndrome coronaire aigu et sur l'expérience après mise sur le marché :

- effet indésirable fréquent ($> 1/10$) : saignement ;
- effets indésirables rares ($> 1/10\,000$, $1/1\,000$) :
 - réactions allergiques cutanées (y compris les éruptions cutanées), prurit, bouffées vasomotrices, fièvre, frissons,
 - réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, incluant urticaire, bronchospasme, toux, stridor, dyspnée, angio-œdème (dont : œdème facial, œdème lingual, œdème laryngé), état de choc ou décès,
 - réaction au point d'injection, y compris douleur.

Les cas de saignements rapportés comprennent : anémie ou baisse du taux d'hémoglobine sans cause hémorragique manifeste, hématome, saignement au niveau des sites de ponction, épistaxis, hématurie, saignement gastro-intestinal, saignement vaginal, saignement rectal, hémorragie pulmonaire, hémithorax et hémopéricarde postopératoires, hémorragie intracrânienne.

Les cas d'hémorragies susceptibles de menacer le pronostic vital (dont l'hémorragie intracrânienne) ont été peu fréquents ($> 1/1000$, $< 1/100$) chez les patients avec un syndrome coronaire aigu inclus dans les études cliniques. Après mise sur le marché, lors de la surveillance post-marketing intensifiée, dans la TIH de type II, ont été rapportées des hémorragies fatales chez 1 % des patients et des hémorragies intracrâniennes chez 0,2 % des patients.

► Fondaparinux

Il n'a pas été décrit de TIH avec ce médicament depuis sa mise sur le marché en 2002 soit un suivi de pharmacovigilance sur près de 350 000 patients.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les complications hémorragiques (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés au fondaparinux sont présentés dans le tableau 28.20 au sein de chaque classe-organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (fréquent : $\geq 1\%$ et $< 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$; rare : $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) et de sévérité.

► Anticoagulants oraux

Ce sont essentiellement des manifestations hémorragiques de gravité diverse et quelques troubles gastro-intestinaux avec les dérivés coumariniques. Les manifestations immuno-allergiques sont observées avec les dérivés de l'indane-dione qui imposent l'arrêt immédiat du traitement. En cas d'hémorragies majeures, il faut injecter par voie IV lente, 5 à 10 mg de vitamine K₁. Le délai de correction est de 6 à 8 heures, ce qui est un inconvénient. L'alternative est l'injection IV de PPSB *Kaskadil*, c'est-à-dire l'apport immédiat des facteurs touchés soit le II, le VII, le IX et le X. La posologie est de 20 unités de facteur IX par kg de poids (recommandations GEHT, 1991 ; 1996).

En cas de relais d'un traitement à l'héparine, il faut prévoir un chevauchement de prises des deux médicaments pendant au moins 4 ou 5 jours. La surveillance fera appel au TCA pour l'héparine et à l'INR pour les AVK. Il faut deux INR compris dans la zone thérapeutique (2 à 3) deux jours de suite pour arrêter l'héparine.

Lors d'augmentations de l'INR, la conduite à tenir est la suivante :

- INR < 5 : supprimer la prise suivante et réduire les doses ultérieures ;
- INR de 5 à 9 : donner de la vitamine K₁ *per os* 1 à 2 mg ;
- INR > 9 : 3 à 5 mg de vitamine K₁ *per os* et prévoir une hospitalisation.

Dans les cas de chirurgie programmée, il faudra arrêter le traitement et prendre le relais par l'héparine. La surveillance de l'INR permettra de savoir quand la chirurgie est possible (en général quand l'INR est inférieur à 2). Si une chirurgie d'urgence est requise, la perfusion de PPSB permettra de remonter l'INR au-dessus de 2 afin d'opérer. Puis une hépa-

Tableau 28.20. Effets indésirables décrits avec le fondaparinux.

Classe-organe	Effets indésirables
Affection des globules rouges	– Peu fréquent : anémie
Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation	– Fréquent : saignement (gastro-intestinal, hématurie, hématome, épistaxis, hémoptysie, hémorragie utéro-vaginale, hémarthrose, oculaire, purpura, ecchymose) – Peu fréquent : thrombocytopénie – Rares : autres saignements (hépatique, rétropéritonéal, intracrânien/intracérébral), thrombocytemie
Troubles du système nerveux central et périphérique	– Peu fréquent : céphalée- Rare : vertige.
Troubles gastro-intestinaux	– Peu fréquents : nausées, vomissements
Troubles hépatiques et biliaires	– Peu fréquents : anomalies des fonctions hépatiques
Affections cutanées et des annexes	– Peu fréquents : rash érythémateux, réaction au point d'injection
Troubles généraux	– Peu fréquents : douleur, œdème- Rare : réaction allergique
Troubles métaboliques et nutritionnels	– Rare : augmentation du taux d'urée

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

rinothérapie transitoire avec HNF ou HBPM en postchirurgie sera mise en route.

Les médicaments ayant des incidences sur le fonctionnement du foie (inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques) ont une interaction dont il faut tenir compte avec les anti-

coagulants oraux, notamment les antiépileptiques, les imidazolés et les antidépresseurs sérotoninergiques purs. La liste des interactions médicamenteuses de niveau « précautions d'emploi » est donnée dans les tableaux 28.21 et 28.22.

Tableau 28.21. Précautions d'association de certains médicaments (médicaments augmentant le risque hémorragique) avec les antivitamines K ainsi que leurs mécanismes d'action et l'attitude pratique préconisée (Thésaurus Afssaps, décembre 2007).

Médicaments en cause. Précautions d'emploi (AVK en cause)	Mécanismes d'action. Augmentations du risque hémorragique	Attitudes pratiques
allopurinol	Diminution du métabolisme hépatique des AVK	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
amiodarone	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
androgènes voie orale	Modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation et inhibition compétitive des liaisons plasmatiques	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
antidépresseurs sérotoninergiques purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et après son arrêt
benzbromarone (warfarine)	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et après son arrêt
cisapride (acénocoumarol)	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
danazol (warfarine)	Effet direct sur la coagulation et le système fibrinolytique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et après son arrêt
disulfirame (warfarine)	Diminution du métabolisme hépatique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
macrolides sauf spiramycine (warfarine)	Inhibition du métabolisme hépatique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et après son arrêt
glucocorticoïdes	Diminution du métabolisme des AVK, agression de la muqueuse digestive et fragilité capillaire	Contrôle de l'INR au 8 ^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt
fibrates : fénofibrate et gemfibrozil	Déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
nitro-imidazolés : métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole ainsi que fluconazole et itraconazole	Diminution du métabolisme hépatique de l'AVK	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
fluoroquinolones : ciprofloxacine, norfloxacine	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et après son arrêt
héparines	Augmentation de l'effet anticoagulant	Lors du relais avec les AVK, contrôle hebdomadaire et prélèvement pour surveillance biologique faits avant l'injection d'héparine

Tableau 28.21. Précautions d'association de certains médicaments (médicaments augmentant le risque hémorragique) avec les antivitamines K ainsi que leurs mécanismes d'action et l'attitude pratique préconisée (Thésaurus Afssaps, décembre 2007). (Suite)

Médicaments en cause. Précautions d'emploi (AVK en cause)	Mécanismes d'action. Augmentations du risque hémorragique	Attitudes pratiques
hormones thyroïdiennes	Augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique	Contrôle de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant lors de l'instauration du traitement ou en cas de surdosage. Un tel contrôle n'est pas utile chez les patients ayant un traitement substitutif stable
inhibiteurs de l'HMG CoA réductase : atorvastatine, cétivastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement
pentoxifylline	Mécanisme imprécis	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement
propafénone (warfarine)	Inhibition du métabolisme oxydatif de la warfarine	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et au moins 8 jours après l'arrêt
raloxifène	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement
sulfaméthoxazole	Déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et au moins 8 jours après l'arrêt
vitamine E > 500 mg/jour	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement

Tableau 28.22. Précautions d'association de certains médicaments (médicaments diminuant l'efficacité anticoagulante) avec les antivitamines K ainsi que leurs mécanismes d'action et l'attitude pratique préconisée (d'après le Vidal, 2007).

Précaution d'emploi	Diminution de l'effet anticoagulant	Attitude pratique
aminogluthétimide (warfarine et acénocoumarol)	Augmentation du métabolisme hépatique de l'AVK	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 15 jours après l'arrêt
inducteurs enzymatiques : carbamazépine, barbituriques, griséofulvine, rifampicine, phénytoïne	Augmentation du métabolisme hépatique de l'AVK	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
cimétidine	Augmentation du métabolisme hépatique de l'AVK	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
colestyramine	Diminution de l'absorption intestinale de l'AVK	Prendre la colestyramine à distance de l'AVK plus de 2 heures
phénazone	Augmentation du métabolisme hépatique de l'AVK	Contrôle du TP et de l'INR plus fréquent avec adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt
sucralfate	Diminution de l'absorption intestinale de l'AVK	Prendre le sucralfate à distance de l'AVK plus de 2 heures

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES

► Autres médicaments

- le danaparoïde peut majorer les saignements ou les hématomes au niveau du site opératoire. Les hémorragies sévères sont observées dans 3,1 % des traitements ;
- les hirudines allongent le temps de Quick ; il faut donc contrôler les examens d'hémostase 24 heures après l'arrêt de l'hirudine pour avoir un résultat fiable en cas de relais par les AVK ;
- les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre hémorragique : suintement de la plaie, hématomes, anémies, nodules au point d'injection et hématurie. Il existe aussi des réactions allergiques cutanées à type d'eczéma. Chez 40 % des patients présentant une thrombopénie induite de type II, on retrouve la présence d'anticorps antihirudine, ce qui ne permet pas d'instaurer le traitement.

CONSEILS AU PATIENT

► Héparines et fondaparinux

Même si l'injection est facile à réaliser, il est préférable de faire pratiquer les piqûres à domicile. Cela permet de vérifier l'état du patient. Le patient doit comprendre l'intérêt des numérations plaquettaires bihebdomadaires. Le malade doit éviter l'automédication quelle qu'elle soit car beaucoup de médicaments de cette catégorie contiennent des AINS ou de l'aspirine. Le malade doit informer son médecin de tout saignement inhabituel, notamment pour les femmes en âge de procréer.

► Anticoagulants oraux

Le malade doit comprendre l'intérêt du traitement et y adhérer pleinement. Il ne sera pas conseillé de donner ce traitement aux malades ayant un déficit intellectuel ou ceux qui sont éthyliques chroniques. Le patient reçoit un carnet personnel de surveillance du traitement sur lequel il transcrit ses résultats biologiques et les médicaments habituellement associés au traitement.

Les conseils au patient sont listés ci-dessous :

- prendre tous les jours les médicaments à la même heure ;
- ne jamais arrêter le traitement sans avis médical ;
- faire les contrôles réguliers prescrits par le médecin dans le même laboratoire d'analyses si possible ;
- tenir à jour correctement rempli le carnet de surveillance ;
- avoir un régime alimentaire stable, éviter l'excès d'alcool et de graisses ;
- éviter les abus d'aliments habituellement riches en vitamine K (choux, choucroute, épinards, carottes, abats, avocats, fenouil, foie, laitue, tomates, brocolis) ;
- signaler rapidement au médecin tout saignement anormal : nez, gencives, règles particulièrement abondantes ;

- prévenir le médecin dès la prise d'un médicament différent de ceux autorisés car il existe des interactions avec de très nombreux médicaments ;
- le prévenir également lors d'une maladie intercurrente qui peut modifier l'activité du médicament (fièvre, jaunisse, diarrhée) ;
- en cas de voyage dans un pays étranger, toujours se munir d'une quantité suffisante de médicaments ;
- ne jamais prendre une double dose en cas d'oubli ;
- tenir toujours informés les autres membres de la profession médicale ou paramédicale du traitement.

Le traitement sera alors adapté à chaque patient, et les médecins prescripteurs ont chacun leurs habitudes. La *Coumadine* seule commercialisée aux États-Unis, a fait l'objet d'un grand nombre d'études et elle est de plus en plus utilisée en France. Le traitement durera trois mois en moyenne pendant lesquels un TP sera prescrit toutes les semaines pendant le premier mois et mensuellement pendant les 2 autres mois. La compliance du patient est indispensable à la réussite d'un traitement comme celui-ci.

► Autres médicaments : danaparoïde et hirudines

Pour l'instant, ces traitements sont effectués en milieu hospitalier sous haute surveillance médicale. Notamment pour le *Refludan*, le patient sera donc pris en charge par l'équipe médicale hospitalière. Il faudra néanmoins recommander au patient de ne pas s'automédiquer car beaucoup de médicaments contiennent de l'aspirine ou des AINS. Il faut également attirer son attention sur tout saignement inhabituel (nez, gencives, hématurie), car il reflète un surdosage.

CONCLUSION

En conclusion, le traitement préventif et curatif des thromboses veineuses est actuellement bien codifié en France et fait l'objet de consensus récents (2004-2005). Les coûts très élevés de prise en charge de ces maladies, il y a une dizaine d'années, ont diminué de façon drastique, ce qui permet de diffuser ces traitements largement et de maintenir à domicile des malades qui auraient été hospitalisés au moins une dizaine de jours dans les années 1980 à 1990.

Les autres pays européens ont à peu près la même politique que la France. Cependant, les États-Unis et le Canada ne traitent les thromboses avec les héparines de bas poids moléculaire que depuis quelques années et les posologies ne sont pas les mêmes qu'en France.

Les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché permettront d'avoir plusieurs alternatives thérapeutiques, ce qui sera intéressant notamment dans le remplacement des AVK qui sont incontournables et néanmoins de grands pourvoyeurs d'effets indésirables graves.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Traitement préventif des thromboses

Les traitements à l'héparine HNF ou HBPM sont réalisés sous surveillance étroite à l'hôpital. Cependant, les HBPM à 1 seule injection par jour permettent de terminer le traitement préventif chez soi avec une infirmière à domicile.

Traitement curatif des TVP

Les traitements à l'héparine HNF ou HBPM sont réalisés sous surveillance étroite à l'hôpital.

Cependant, les nouvelles HBPM à une seule injection par jour permettent de finir le traitement curatif chez soi avec une infirmière à domicile.

Les présentations disponibles dans cette indication sont listées dans le tableau suivant.

Les AVK seront administrés après les héparines en relais au long cours.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : homme de 75 ans avec des antécédents d'hépatite virale et d'éthylisme chronique.

En octobre, cet homme est hospitalisé pour un syndrome subocclusif, régressif en 48 heures ; le lever est alors autorisé.

Il subit une chirurgie digestive pour ablation de polypes intestinaux le 26 octobre.

Une fibroscopie gastrique montre une hernie hiatale et des varices œsophagiennes conduisant à ne pas donner de l'héparine sous cutanée de façon systématique.

Le malade sort en maison de repos et 3 jours après, le 31 octobre, il fait un malaise avec perte de connaissance suivie d'une dyspnée aiguë. Ses mollets sont souples sans œdème.

À l'examen, la pression artérielle est basse 100/60 mmHg, on observe une tachycardie à 110 batt./min et une fièvre à 37°8 C.

- Radiographie du thorax : pas d'anomalie des champs pulmonaires.
- Échographie cardiaque : dilatation aiguë de l'oreillette et du ventricule droit.
- Scintigraphie de ventilation et perfusion : hypofixation du lobe moyen et inférieur gauche signant une embolie pulmonaire.
- Écho-Doppler veineux des membres inférieurs signant une thrombose péronière droite et fémorale superficielle droite.

Un traitement par oxygène nasal pendant 48 heures est instauré.

2. Quel est le diagnostic auquel vous pensez ? Quels sont les autres diagnostics probables ?

- a) Une embolie pulmonaire.
- b) Une phlébite bilatérale.
- c) Une thrombose artérielle.
- d) Une insuffisance cardiaque droite.
- e) Un hématome.

Le bilan d'hémostase révèle des D-dimères positifs à 2 580 et une anomalie de la résistance à la protéine C activée de type hétérozygote.

3. Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

- a) HBPM en traitement préventif.
- b) HBPM en traitement curatif, une injection par jour.
- c) HBPM en traitement curatif, deux injections par jour.
- d) Lépirudine.
- e) Danaparoïde.
- f) HNF 3 injections par jour.

Un traitement par *Innohep* (tinzaparine) 0,7 mL pendant 8 jours est institué.

Le 15 novembre, le patient est opéré en urgence d'une péritonite par perforation de l'intestin grêle (résection anastomotique) avec suites simples.

QUESTIONS

1. Quels sont les examens complémentaires qu'il est utile de pratiquer pour poser un diagnostic ?

- a) ECG.
- b) D-Dimères.
- c) Phlébographie bilatérale.
- d) Scanner hélicoïdal.
- e) Scintigraphie pulmonaire.
- f) Écho-Doppler.

Les examens complémentaires suivants sont pratiqués :

- ECG : tachycardie sinusale, anomalies de repolarisation.

- Gazométrie artérielle : PO₂ : 75 mmHg, PCO₂ : 24 mmHg, pH : 7,5 (hypocapnie et discrète hypoxie).

4. Faudra-t-il modifier la prescription lors de l'acte chirurgical?

À J7, un relais par le *Previscan* est institué et sera continué avec un objectif d'INR de 2 à 3 durant 6 mois à 1 an.

5. Quels sont les conseils que vous devez donner au patient afin de ne pas risquer d'effets indésirables hémorragiques dramatiques?

6. Quelles sont les autres possibilités thérapeutiques?

7. Quelle serait votre attitude thérapeutique à long terme compte tenu de l'anomalie de l'hémostase présentée par ce patient?

RÉPONSES

1. a), b), c), e), f)

- a) ECG, la tachycardie sinusale est un bon signe d'embolie pulmonaire.
- b) Cet examen est utile pour exclure une phlébite (bonne valeur prédictive négative).
- c) C'est un examen invasif mais avec une quasi-certitude diagnostique.
- d) Le scanner n'est pas utile dans ce cas car le diagnostic est porté avec une forte probabilité.
- e) La scintigraphie est utile lors du diagnostic d'embolie pulmonaire dans les centres en disposant rapidement.
- f) L'écho-Doppler a tendance à devenir l'examen de référence car il est très répandu.

2. a)

Dans le cas de ce patient :

- la scintigraphie permettra de poser le diagnostic ; en fait, il s'agit d'une phlébite avec embolie pulmonaire ;
- c'est une phlébite mais elle n'est pas bilatérale ;
- ce n'est pas une thrombose artérielle ;
- ce n'est pas une insuffisance cardiaque droite, la dilatation du cœur à l'échographie étant transitoire ;
- ce n'est pas un hématome.

3. b), c), d), e)

- a) C'est une thrombose constituée ne justifiant pas de traitement préventif.
 - b) Oui, c'est la solution.
 - c) Oui, c'est une possibilité en utilisant les autres HBPM.
 - d) Oui, c'est possible mais coûteux, à réserver en cas de thrombopénie à l'héparine.
 - e) C'est également une possibilité coûteuse, à réserver en cas de thrombopénie à l'héparine.
 - f) Non, en cas de thrombose constituée, le traitement est l'héparine en continu en intraveineux avec relais en sous-cutané ou relais direct par antivitamine K.
4. L'injection de tinzaparine (*Innohep*) n'est pas faite le jour de l'intervention avec reprise de l'injection le soir de l'intervention ; dès la fin de l'acte chirurgical, on peut donner au patient de l'héparine non fractionnée

en IV jusqu'à la reprise de l'HBPM. Attention au risque hémorragique de l'hirudine.

5.

- Prendre tous les jours les médicaments à la même heure.
- Ne jamais arrêter le traitement sans avis médical.
- Faire les contrôles réguliers prescrits par le médecin dans le même laboratoire d'analyses si possible.
- Tenir à jour correctement rempli le carnet de surveillance.
- Avoir un régime alimentaire stable, éviter l'excès d'alcool et de graisses.
- Éviter les abus d'aliments habituellement riches en vitamine K (choux, choucroute, épinards, carottes, abats).
- Signaler rapidement au médecin tout saignement anormal, nez, gencives, règles particulièrement abondantes.
- Prévenir le médecin dès la prise d'un médicament différent de ceux autorisés car il existe des interactions avec de très nombreux médicaments.
- Le prévenir également lors d'une maladie intercurrente qui peut modifier l'activité du médicament (fièvre, jaunisse, diarrhée).
- En cas de voyage dans un pays étranger, toujours se munir d'une quantité suffisante de médicaments.
- Ne jamais prendre une double dose en cas d'oubli.
- Tenir toujours informés les autres membres de la profession médicale ou paramédicale de votre traitement.

6. Il n'y a pas d'autres possibilités thérapeutiques.

7. Il faudra sans doute continuer le traitement préventif à vie en raison de l'anomalie de la résistance à la protéine C activée et du risque de récurrence.

Cas n° 2 : homme de 53 ans avec antécédents d'appendicectomie et de hernie inguinale. Ce patient a des antécédents d'entorses à répétition et il a un glaucome. C'est un ancien fumeur (30 paquets-année). Le 19 mai, il récidive d'une entorse de ligament latéral externe de la cheville droite.

QUESTIONS

1. Est-il utile de traiter?

2. Quelles sont les possibilités thérapeutiques?

- a) HBPM dosage préventif en une injection par jour.
- b) HNF à la pompe.
- c) AVK.
- d) Danaparoïde.
- e) Désirudine.

Les urgences lui mettent en place une attelle plâtrée et instaurent un traitement préventif avec *Fragmine* 2 500 UI par jour.

Le 31 mai, le patient se plaint d'une douleur avec un œdème volumineux du mollet droit nécessitant l'ablation de l'attelle.

Le mollet présente un œdème avec signes de Homans et une augmentation de la chaleur locale.

Sa température est à 37 °C, son pouls à 67/min et sa pression artérielle à 130/80 mm de Hg.

Son bilan d'hémostase est normal (pas d'anomalie constitutionnelle), les D-dimères sont positifs à 0,8 et le TCA est à 38 pour un témoin à 32.

3. Quels sont les examens complémentaires qu'il est utile de pratiquer pour poser un diagnostic?

- a) ECG.
- b) D-Dimères.
- c) Phlébographie bilatérale.
- d) Scanner.
- e) Scintigraphie pulmonaire.
- f) Écho-Doppler.

L'écho-Doppler veineux montre une thrombose veineuse solaire et tibiale postérieure droite d'allure récente.

4. Quel est le diagnostic auquel vous pensez? Quels sont les autres diagnostics probables?

5. Quelles sont les autres possibilités thérapeutiques?

- a) HBPM en traitement préventif.
- b) HBPM en traitement curatif, une injection par jour.
- c) HBPM en traitement curatif, deux injections par jour.
- d) Lépirudine.
- e) Danaparoiide.
- f) HNF 3 injections par jour.

Le traitement par HBPM est entrepris : *Lovenox* 8 000 UI 2 fois par jour avec un relais précoce à J2 par *Préviscan*. Le lever est fait 48 heures après, avec béquilles et bas de contention élastique.

Le traitement par *Préviscan* est prévu pour 6 semaines à 3 mois avec Doppler de contrôle pour vérifier la perméation de la veine.

6. Quelles sont les autres possibilités thérapeutiques?

7. Quels sont les conseils que vous devrez donner au patient afin d'éviter les effets indésirables hémorragiques?

e) Ce médicament est réservé à la chirurgie orthopédique.

3. a), b), c), f)

a) ECG, pour rechercher des signes d'embolie pulmonaire sinon ce n'est pas utile.

b) Cet examen est utile pour exclure une phlébite (la valeur prédictive négative est proche de 100 %).

c) C'est un examen invasif mais avec une quasi-certitude diagnostique.

d) Le scanner est inutile dans ce cas-là.

e) La scintigraphie est peut-être utile mais non systématique dans les phlébites basses.

f) L'écho-Doppler est l'examen de référence permettant de visualiser le caillot et son niveau d'extension.

4.

a) La scintigraphie pourrait permettre de poser le diagnostic. Dans le cas de ce patient, il s'agit d'une phlébite.

b) C'est une phlébite mais elle n'est pas bilatérale.

c) Ce n'est pas une thrombose artérielle.

d) Ce n'est pas une insuffisance cardiaque droite.

e) Ce n'est pas un hématome.

5. b), c), d), e), f)

a) C'est une thrombose constituée, pas de traitement préventif.

b) Oui, c'est la meilleure solution.

c) Oui, c'est une bonne possibilité.

d) Oui, c'est possible mais coûteux, à réserver en cas de thrombopénie à l'héparine.

e) C'est également une possibilité coûteuse, à réserver en cas de thrombopénie à l'héparine.

f) Oui, c'est une alternative mais peu utilisée car elle nécessite des contrôles biologiques du TCA et plusieurs injections par jour.

6. Il n'y a pas d'autres possibilités thérapeutiques.

7.

- Prendre tous les jours les médicaments à la même heure.
- Ne jamais arrêter le traitement sans avis médical.
- Faire les contrôles réguliers prescrits par le médecin dans le même laboratoire d'analyses si possible.
- Tenir à jour correctement rempli le carnet de surveillance.
- Avoir un régime alimentaire stable, éviter l'excès d'alcool et de graisses.
- Éviter les abus d'aliments habituellement riches en vitamine K (choux, choucroute, épinards, carottes, abats).
- Signaler rapidement au médecin tout saignement anormal, nez, gencives, règles particulièrement abondantes.
- Prévenir le médecin dès la prise d'un médicament différent de ceux autorisés car il existe des interactions avec de très nombreux médicaments.
- Le prévenir également lors d'une maladie intercurrente qui peut modifier l'activité du médicament (fièvre, jaunisse, diarrhée).

RÉPONSES

1. Il est utile de traiter car il a des entorses à répétition.

2. a), d)

b) Il s'agit du protocole pour le traitement curatif des thromboses.

c) Ils sont très rarement utilisés en préventif.

d) C'est cependant une alternative coûteuse.

- En cas de voyage dans un pays étranger, toujours se munir d'une quantité suffisante de médicaments.
- Ne jamais prendre une double dose en cas d'oubli.
- Tenir toujours informés les autres membres de la profession médicale ou paramédicale de votre traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AFFSAPS — Fiche de transparence. Antivitamines K. *sante.fr*, janvier 2001.
- ALHENC-GELAS M., FIESSINGER J.-N., LEVESQUE H., SIMON-NEAU G. — Traitement ambulatoire des thromboses veineuses profondes par les HBPM. *Rev. Prat.*, 1997, S3-S17.
- BARRETEAU H. *et al.* — Héparines de bas poids moléculaire. *Dossier CNIMH*, 1991, XII (1), 5-73.
- BAUER K.A., ERIKSSON B.I., LASSEN M.R., TURPIE A.G.G. — Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (18), 1305-1310.
- BECKER F. — Thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1225-1227.
- BOCCALON H. — Diagnostic des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1211-1217.
- BONEU B. — Étude multicentrique internationale : prévention de la maladie thromboembolique veineuse par *Clivarine* chez les malades de chirurgie générale. Rapport du groupe international d'évaluation de *Clivarine*. *Blood Coag. Fib.*, 1993, 4, S1, 21-22.
- BONEU B., CAZENAVE J.-P. — *Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose*. Lorian Boehringer Ingelheim, 1997.
- BOURGAIN-HERARD H., POURRAT X., COUVRET C., POUPLARD C., GRASSIN J. *et al.* — Maladie thromboembolique veineuse : stratégies thérapeutiques, préventives et curatives. *Dossier CNHIM*, 2006, XXVII, (5-6), 3-51.
- BULLER H.R., AGNELLI G., HULL R.D., HYERS T.M., PRINS M.H., RASKOB G.E. — Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, 401S-428S.
- BULLER H.R., DAVIDSON, B.L., DECOUSUS H. *et al.* for the MATISSE investigators. — Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1695-1702.
- BULLER H.R., DAVIDSON, B.L., DECOUSUS H. *et al.* for the MATISSE investigators. — Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 867-873.
- CHARBONNIER B.A., FIESSINGER J.N., BANGA J.D., WENZEL E., D'AZEMAR P., SAGNARD L. *et al.* — Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79 (5), 897-901.
- COHEN A. T., DAVIDSON B.L., GALLUS A.S., LASSEN M.R. *et al.* (ARTEMIS) — Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients : randomised placebo controlled trial. *B.M.J.*, 2006, 332 (7537), 325-329.
- D'AMICO E.A., VILLACA P.R., GUALANDRO F.M., BASSITT R.P., CHAMONE D.A.F. — Successful use of Arixtra in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Budd-Chiari syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1 (11), 2452-2453.
- Dictionnaire*. Éditions du Vidal, Paris, 2007.
- DOROSZ P. — *Guide pratique des Médicaments*. Maloine, Paris, 2007.
- DUNN C.-J., SORKIN E.-M. — Daltéparine sodique. *Drugs*, 1996, 52 (2), 276-305.
- EIKELBOOM J.W., QUINLAN D.J., DOUKETIS J.D. — Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement : a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 2001, 358, 9-15.
- EMMERICH J. — Mécanismes et facteurs de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1203-1210.
- EMMERICH J., ALHENC-GELAS M. — L'intrication des facteurs de risque dans la maladie thromboembolique veineuse. *STV*, 1997, 9 (6), 335-338.
- ERIKSSON B.I., BAUER K.A., LASSEN M.R., TURPIE A.G.G. — Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (18), 1298-1304.
- ÉTUDE MULTICENTRIQUE EUROPÉENNE. — Essai randomisé d'une héparine de bas poids moléculaire (CY 216) en administration sous-cutanée comparée à l'héparine non fractionnée en perfusion IV continue dans le traitement de la thrombose veineuse profonde. *Thromb. Haemost.*, 1991, 65 (3), 251-256.
- FIESSINGER J.-N. — Traitement de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1235-1239.
- GAGNADOUX F., LE CALVEZ J.-F., AZARIAN R., PETITPRETZ P. — Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Méd.*, 1998, 27 (17), 814-818.
- GEERTS W.H., PINEO G.F., HEIT J.A., BERGVIST D., LASSEN M.R., COLWELL C.W., RAY J.G. — Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, 338S-400S.
- GINSBERG J.S., WELLS P.S., KEARON C., ANDERSON D., CROWTHER M., WEITZ J.I. *et al.* — Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-Dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann. Int. Med.*, 1998, 129 (12), 1006-1011.
- GOLDHABER S.Z. — Pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339 (2), 93-104.
- HAAS S. — European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism. *Blood Coag. Fib.*, 1993, 4, S1, 5-8.
- HARENBERG J., JÖRG I., FENYVESI T. — Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux. *Haematologica*, 2004, 89 (8), 1017-1018.
- HIRSH J. — Heparin. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324 (22), 1565-1574.
- HIRSH J., WEITZ J.I. — New antithrombotic agents. *Lancet*, 1999, 353, 1431-1436.

- HORELLOU M.-H., SAMAMA M.-M. — Mécanismes des thromboses veineuses des membres. In: Priollet P., Samama M.-M. Thromboses veineuses des membres. *Progrès en Cardiologie*, 2, 1994, 1-10.
- HULL R.D., RASKOB G.E., PINEO G.F., GREEN D., TROWBRIDGE A.A., ELLIOTT C.G. *et al.* — Comparaison d'une héparine de bas poids moléculaire et d'une héparinothérapie IV continue dans le traitement des thromboses veineuses profondes. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326 (15), 975-982.
- HULL R.D., RASKOB G.E., PINEO G. *et al.* — Low molecular weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 229-236.
- KAKKAR V.V., CORRIGAN T., SPINDLER J. *et al.* — Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. *Lancet*, 1972, 2, 101-106.
- KAKKAR V.V. — Méta-analyse de l'efficacité et de la tolérance de Clivarine et d'autres HBPM en chirurgie générale. *Blood Coag. Fib.*, 1993, 4, S1, 23-27.
- KEARON C., GISBERG J.S., DOUKETIS J., TURPIE A.G., BATES S.M. *et al.* — An evaluation of D-Dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 144, 812-821.
- LACROIX P., LASKAR M. — Anatomie pathologique, physiopathologie des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire. In: Elias A. et Fiessinger J.N., *Maladie thromboembolique veineuse*, Masson, Collection de médecine vasculaire, 1995, Paris, 3-10.
- LEIZOROVICZ A., SIMONNEAU G., DECOUSUS H., BOISSEL J.P. — Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis : a meta-analysis. *BMJ*, 1994, 309, 299-304.
- LEYVRAZ P.F., RICHARD J., BACHMANN F. *et al.* — Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 954-958.
- LEYVRAZ P.F., BACHMANN F., HOEK J., BÜLLER H.R., POSTEL M., SAMAMA M., VANDENBROEK M.D. — Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement : randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ*, 1991, 303, 543-548.
- LINDMARKER P., HOLMSTRÖM M., GRANQVIST S., JOHNSSON H., LOCKNER D. — Comparison of once-daily subcutaneous *Fragmin* with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1994, 72 (2), 186-190.
- NINET J., COPPERE B. — Épidémiologie, facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. In: Elias A., Fiessinger J.-N. *Maladie thromboembolique veineuse*. Collection de Médecine vasculaire, Masson, 1995, 11-38.
- NURMOHAMED M.T., TEN CATE H., TEN CATE J.W. — Low molecular weight heparin (oid) s. *Drugs*, 1997, 53 (5), 736-751.
- PLANES A., CHASTAING C., VOCHELLE N., DESMICHELIS D., AIACH M., FIESSINGER J.-N. — Comparaison de l'efficacité antithrombotique et des effets secondaires hémorragiques de la réviparine sodique et de l'énoxaparine chez des patients opérés pour prothèse totale de hanche (titre traduit). *Blood Coag. Fib.*, 1993, 4, S1, 33-35.
- POUCHAIN D., BOSSON J.L., BERGMANN J.F., MANSUY L. — Données épidémiologiques chez les patients à risque thromboembolique. Risque Thrombo-embolique veineux en ambulatoire. *Rev. Prat. Med. Gen.*, 2003, 600, 116-120.
- Prescrire (La Revue) — Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Comprendre et décider. Le guide* 2007. 2006, 26, 278S 1-176.
- RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'ÉTUDES SUR L'HÉMOSTASE ET LA THROMBOSE (GEHT) sur l'utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante, les héparines, les antivitamines K, les médicaments antiplaquettaires, les thrombolytiques. — *STV*, 1991, 3, S5, 1-28.
- RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'ÉTUDES SUR L'HÉMOSTASE ET LA THROMBOSE (GEHT) Utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante. — *STV*, 1996, 8, S1-S42.
- RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'ÉTUDES SUR L'HÉMOSTASE ET LA THROMBOSE (GEHT) — sur les variables préanalytiques en hémostase. *STV*, 1998, 10, S3-4, 3-40.
- SAMAMA C.-M. — Conduite à tenir devant une suspicion de thrombopénie induite par héparine. *Presse Med.*, 1998, 27, S18-S21.
- SAMAMA M.-M. — Prévention de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1245-1253.
- SAMAMA M.-M., DESNOYERS P. — Pharmacologie des héparines de bas poids moléculaire. *Médecine therap.*, 1996, 2 (5), 395-402.
- SAMAMA M.-M., CONARD J., HORELLOU M.-H. — Les nouvelles thrombophilies héréditaires. *Angéiologie*, 1998, 50 (4), 72-76.
- SAMAMA M., COHEN A.T., DARMON J.Y. *et al.* — A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341 (11), 793-800.
- TARDY-PONCET B., REYNAUD J., TARDY B., MAHUL P., MISMETTI P., BERAUD A.-M., REBAUD M.-A., BAYON M., GUYOTAT D. — Thrombopénie induite par l'héparine : traitement par l'ORG 10172. Tolérance et efficacité. *Presse Med.*, 1996, 25, 751-755.
- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. — *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2005, 24 (8), 853-984.
- TOBELEM G. — Les héparines : de la biologie au traitement. *STV*, 1993, 5, S4, 3-90.
- TURPIE A.G.G., GALLUS A.S., HOEK J.A. — A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344 (9), 619-625.
- VIGNES S., MEYER G., MARJANOVIC Z., FARGE-BANCEL D. — Indications actuelles des héparines de bas poids moléculaire. *Ann. Med. Int.*, 1997, 148 (2), 154-162.
- WARKENTIN T.E., CHONG B.H., GREINACHER A. — Heparin-induced thrombocytopenia : towards consensus. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79, 1-7.
- WELLS P.S., ANDERSON D.R., RODGER M. *et al.* — Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1227.
- WICKI J., PERNEGER T.V., JUNOD A.F., BOUNAMEAUX H., PERRIER A. — Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward : a simple score. *Arch. Intern. Med.*, 2001, 161, 92-97.
- WEITZ J.I. — Low molecular weight heparins. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 (10), 688-698.
- WILDE M.I., MARKHAM A. — Danaparoid. *Drugs*, 1997, 54 (6), 903-924.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	566
<i>Physiopathologie</i>	566
<i>Médicaments utilisés</i>	567
Classification des antiasthmatiques	567
Mécanisme d'action	567
Relation structure-activité	569
Pharmacocinétique	571
Critères de choix thérapeutique	572
<i>Traitement de l'adulte</i>	573
Mise en place du traitement de l'asthme aigu ..	573
Traitement de la crise simple	573
Exacerbations	573
Traitement de l'asthme aigu grave	573
Mise en place du traitement de l'asthme	
chronique	574
Hospitalisation d'un patient asthmatique	576
<i>Traitement de l'enfant</i>	576
<i>Traitement du nourrisson</i>	576
<i>Traitement de la femme enceinte</i>	577
<i>Traitement de la femme allaitante</i>	577
<i>Traitement de la personne âgée</i>	577
Optimisation thérapeutique	577
<i>Optimisation posologique</i>	577
Posologies et plan de prises	577
Adaptation posologique	577
<i>Optimisation de l'administration</i>	581
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	582
Prévention des risques majeurs	582
<i>Conseils au patient – Éducation</i>	585
Contrôle des facteurs déclenchants	586
Contrôle ambulatoire du débit expiratoire de	
pointe	586
Identification des signes précoces de	
détérioration	586
Informations sur la thérapeutique et	
l'administration de cette thérapeutique	586
Conseil en terme d'hygiène de vie	586
CE QU'IL FAUT RETENIR	588
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	589
Références bibliographiques	593

29

Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation)

Chapitre révisé pour cette édition par :

Samuel Limat

*Professeur de pharmacie clinique et thérapeutique,
UFR médecine et pharmacie de Besançon,
praticien hospitalier,
département pharmaceutique
CHU de Besançon, France*

Virginie Kaulek-Westeel

*Professeur des universités,
praticien hospitalier,
service de pneumologie,
CHU de Besançon, France*

Rémy Contreras

*Interne en pharmacie,
département pharmaceutique
CHU de Besançon, France*

Chapitre initialement rédigé par :

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades,
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie, Paris-XI,
Châtenay-Malabry, France*

Thomas Similowski

*Professeur des universités,
praticien hospitalier,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
pneumologie-réanimation,
Paris, France*

GÉNÉRALITÉS

La prise en charge de l'asthme est un enjeu majeur de santé publique. En France, sa prévalence, en augmentation constante, est actuellement estimée entre 3 et 10 % chez l'adulte, et à près de 15 % chez l'enfant (Valdès, 2005). Le nombre de décès attribuables à l'asthme est supérieur à 1 000 par an en France. L'optimisation de la prise en charge est aujourd'hui une priorité nationale. Elle repose notamment sur : le traitement précoce de la crise, le suivi d'un traitement de fond chronique adapté, et enfin le bon usage des médicaments, qui est un élément clé de la prise en charge du patient asthmatique.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'asthme a longtemps été considéré comme une maladie dont la principale lésion était une hypertrophie et une hypercontractilité du muscle lisse bronchique.

Aujourd'hui, l'asthme est avant tout défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, la réponse musculaire étant la conséquence du processus inflammatoire épithélial plutôt que le point de départ de la maladie (Frew, 1993). L'inflammation est associée à une hyper-réactivité bronchique à des stimuli variés. L'asthme met en jeu différents processus cellulaires, parmi lesquels on peut retenir le rôle prépondérant des mastocytes, des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes T CD4+ (Tattersfield, 2002). Cette inflammation entraîne la libération de médiateurs qui sont responsables d'une diminution aiguë du calibre de la lumière bronchique avec augmentation majeure et brutale de la résistance des bronches à l'écoulement de l'air. Les médiateurs impliqués dans la physiopathologie sont très nombreux : leucotriènes, prostaglandines, interleukines, histamine, etc. (De Blay, 2002). Cette obstruction bronchique est liée à divers phénomènes parmi lesquels bronchoconstriction et œdème de la muqueuse jouent un rôle majeur. Dans l'asthme, cette obstruction est caractérisée par une réversibilité sous traitement bronchodilatateur. Néanmoins, dans les cas graves et en l'absence de traitement efficace, ces phénomènes peuvent conduire à une insuffisance respiratoire mortelle (figure 29.1).

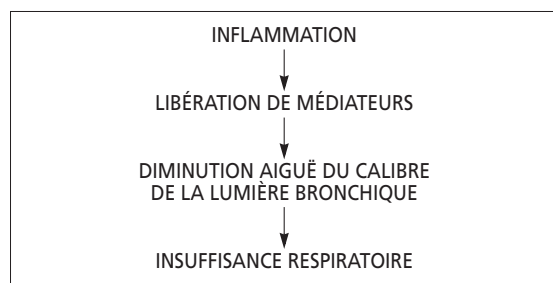


Figure 29.1. Physiopathologie de l'asthme.

La cause de cette inflammation reste encore incertaine. On distingue classiquement les facteurs prédisposants (génétiques, atopie), les facteurs déclenchants (en premier lieu pneumoallergènes domestiques et atmosphériques, exercice) et les facteurs aggravants (pollution, tabagisme). (Humbert, 2001).

Chez les sujets allergiques, l'exposition aux allergènes en cause provoque une activation des mastocytes qui provoque la libération de médiateurs broncho- et vasoactifs qui, eux-mêmes, provoquent une obstruction des voies aériennes et le recrutement d'infiltrats leucocytaires. Cette réponse à l'allergène est en général biphasique : réponse immédiate, courte et réponse prolongée, plus tardive entre 3 et 12 heures après inhalation.

Chez l'asthmatique allergique, comme dans le cas de l'asthme dit « intrinsèque » (sans implication d'allergènes) et de l'asthme professionnel (provoqué par des solvants organiques), des modifications histologiques sont observées comme une perte de l'épithélium au niveau des voies aériennes, un œdème interstitiel et un dépôt de collagène.

Clinique. — Sur le plan clinique comme sur le plan thérapeutique, deux cas doivent être clairement distingués : d'une part l'asthme chronique (avec une fréquence de crises variable) et d'autre part l'asthme aigu (crises plus ou moins graves).

On définit différents niveaux d'asthme chronique en fonction de la sévérité et de la fréquence des crises (tableaux 29.1 et 29.2).

On distingue classiquement trois présentations d'asthme aigu, de gravité croissante (de Blay, 2002) :

- la crise simple, en général rapidement réversible ;
- les phases d'exacerbation, anciennement nommées « attaque d'asthme », qui sont caractérisées par des crises répétées sur plusieurs jours, séparées d'un calme imparfait ;
- et enfin l'état de mal asthmatique, qui a longtemps été décrit dans la littérature comme une obstruction bronchique sévère d'installation progressive, résistant à un traitement classique. La terminologie attaque d'asthme, syndrome de menace et état de mal asthmatique est aujourd'hui abandonnée au profit de celle d'asthme aigu grave (AAG) qui recouvre :
 - la crise d'asthme sévère, prolongée, aboutissant, en quelques heures ou jours, à un épuisement avec hypoventilation alvéolaire,
 - l'obstruction bronchique suraiguë, évoluant en quelques minutes, vers un tableau asphyxique (Dugas, 1994).

L'AAG est responsable de plus de 1 000 morts par an en France (Valdès, 2005). Il peut survenir chez tout patient asthmatique. L'instabilité (ou mauvais contrôle) de l'asthme, caractérisée par différents éléments (augmentation de la fréquence des crises, augmentation de la consommation en médicaments bronchodilatateurs d'action rapide, moindre sensibilité à ces médicaments, baisse et variabilité du débit expiratoire de pointe), est un facteur de risque majeur d'AAG.

29. Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation)

Tableau 29.1. Classification de l'asthme chronique en fonction de la sévérité.

Intermittent	Symptômes intermittents < 1 fois/semaine Crises brèves Symptômes d'asthme nocturne < 2 fois/mois Absence de symptômes entre les crises	DEP ou VEMS $\geq$ 80 % des valeurs prédites Variabilité du DEP < 20 %
Persistant léger	Symptômes > 1 fois/semaine mais < 1 fois/jour Crise pouvant retentir sur l'activité et le sommeil Symptôme d'asthme nocturne > 2 fois/mois	DEP ou VEMS $\geq$ 80 % des valeurs prédites Variabilité du DEP entre 20 et 30 %
Persistant modéré	Symptômes quotidiens Crise retentissant sur l'activité et le sommeil Symptômes d'asthme nocturne > 1 fois/semaine Utilisation quotidienne des β 2-mimétiques inhalés d'action brève	DEP ou VEMS > 60 % et < 80 % des valeurs prédites Variabilité du DEP > 30 %
Persistant sévère	Symptômes permanents Crises fréquentes Symptômes d'asthme nocturne fréquents Activités physiques limitées par les symptômes d'asthme	DEP et VEMS $\leq$ 60 % des valeurs prédites Variabilité du DEP > 30 %

DEP : débit expiratoire de pointe. VEMS : volume expiratoire minimum par seconde.

Tableau 29.2. Signes de gravité de l'asthme aigu (d'après Salmeron, 1997).

Signes respiratoires	Signes hémodynamiques	Signes neuropsychiques	Signes d'alarme (menace vitale immédiate)
Difficulté à parler ou tousser Orthopnée, Fréquence respiratoire > 30/min Sueurs Mise en jeu des muscles inspiratoires accessoires Cyanose Silence auscultatoire	Pouls paradoxal > 20 mmHg Fréquence cardiaque (Fc) > 120/min	Anxiété, agitation Signes paracliniques DEP < 150 L/min PaCO ₂ $\geq$ 40 mmHg	Troubles de la conscience Pausas ou arrêt respiratoires Respiration paradoxale abdominale PaCO ₂ $\geq$ 50 mmHg

Fr : fréquence respiratoire; Fc : fréquence cardiaque.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Les cibles thérapeutiques des médicaments utilisés dans le traitement ou la prévention de l'asthme sont :

- les facteurs déclenchants, quand ils existent et ont été identifiés (désensibilisation et autres traitements de nature allergologique, non traités dans ce chapitre);
- les mécanismes cellulaires impliqués : omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE récemment mis sur le marché (Strunk, 2006);
- l'inflammation : glucocorticoïdes;
- la bronchoconstriction : inhibiteurs de la libération de médiateurs bronchoactifs, bronchodilatateurs, antagonistes de récepteurs aux leucotriènes;
- en dernier recours l'insuffisance respiratoire (réanimation respiratoire) (figure 29.2).

Classification des antiasthmiques

Les différents médicaments utilisés dans la thérapeutique antiasthmique (et actuellement commercialisés en France, données Vidal 2007) sont classés dans les tableaux 29.3 à 29.10.

Mécanisme d'action

► β 2-mimétiques

Les β 2-mimétiques sont des bronchodilatateurs qui agissent principalement par action relaxante sur le muscle lisse bronchique. Cette relaxation est liée à l'activation de l'adénylate cyclase qui augmente le taux d'AMP cyclique.

Secondairement, les β 2-mimétiques :

- modifient les phénomènes de libération des médiateurs;
- présentent une action protectrice au niveau des mastocytes;
- réduisent la perméabilité de l'endothélium bronchique.

► Xanthines

La théophylline est un bronchodilatateur qui agit par relaxation de la musculature lisse suite à l'inhibition de la phosphodiesterase, provoquant une accumulation d'AMPc dans la cellule musculaire lisse bronchique.

À cette inhibition de la phosphodiesterase, s'ajoutent une redistribution du calcium au niveau intracellulaire, une inhibition de la libération par les mastocytes des médiateurs de la bronchoconstriction et un effet β 2-mimétique.

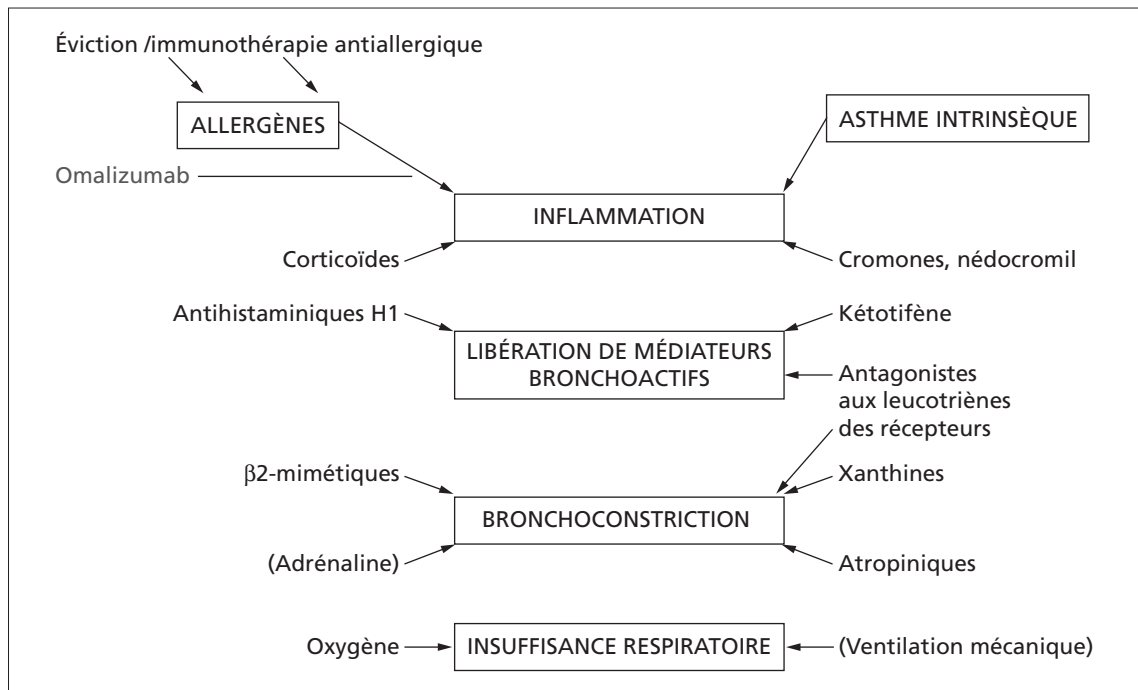


Figure 29.2. Niveau d'action des antiasthmatiques dans la thérapeutique antiasthmatique.

Tableau 29.3. **β2-mimétiques utilisés par voies inhalée, orale et parentérale dans le traitement de l'asthme.**

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
β2-mimétiques à courte durée d'action par voie inhalée			
pirbutérol	Maxair Autohaler	Suspension pour inhalation	200 µg/inhalation
salbutamol	Ventoline, Airomir Autohaler, Ventexxair	Suspension pour inhalation	100 µg/inhalation
	Asmasal Clickhaler	Poudre pour inhalation	90 µg/inhalation
	Ventilastin Novolizer	Poudre pour inhalation	100 µg/inhalation
	Ventodisks, Buventol Easyhaler	Poudre pour inhalation	100-200 µg/inhalation
	Ventoline, génériques	Solution pour nébulisation	1,25, 2,5 et 5 mg/2,5 mL
terbutaline	Bricanyl Turbuhaler	Poudre pour inhalation	500 µg/inhalation
	Bricanyl, génériques	Solution pour nébulisation	2,5 et 5 mg/2 mL
β2-mimétiques à longue durée d'action par voie inhalée			
salmétérol	Sérévent	Suspension pour inhalation	25 µg/inhalation
	Sérévent Diskus	Poudre pour inhalation	50 µg/inhalation
formotérol	Foradil	Poudre pour inhalation	gélule de 12 µg
β2-mimétiques par voie orale			
terbutaline	Bricanyl LP 5 mg	Comprimé	5 mg
bambutérol	Oxéol	Comprimé	10 et 20 mg
β2-mimétiques par voie parentérale			
salbutamol	Ventoline	Solution injectable sous-cutanée	0,5 mg/mL
	Salbumol fort, génériques	Solution injectable pour perfusion	5 mg/5 mL
terbutaline	Bricanyl injectable	Solution injectable sous-cutanée/IV	0,5 mg/mL

29. Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation)

Tableau 29.4. Xanthines utilisées par voies orale et parentérale dans le traitement de l'asthme.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
théophylline base à libération immédiate	<i>Dilatrane, Pneumogéine</i>	Sirop à 1 %	200 mL
	<i>Dilatrane</i>	Suppositoire adulte	350 mg
théophylline base à libération prolongée	<i>Dilatrane LP, Euphylline L.A., Théophylline LP, Xanthium</i>	Gélules	50, 100, 200, 300, 400 mg
	<i>Tédralan LP</i>	Gélules	200 mg
	<i>Théostat LP</i>	Comprimé	100, 200, 300 mg
aminophylline	<i>Aminophylline Renaudin</i>	Solution injectable IV	250 mg/10 mL
bamifylline	<i>Trentadil</i>	Comprimé	300 mg

Tableau 29.5. Atropiniques anticholinergiques utilisés par voie inhalée dans le traitement de l'asthme.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
ipratropium bromure	<i>Atrovent</i>	Suspension pour inhalation	20 µg/inhalation
	<i>Atrovent adultes, génériques</i>	Solution pour nébulisation	0,5 mg (unidoses 1 ou 2 mL)
	<i>Atrovent enfants, génériques</i>	Solution pour nébulisation	0,25 mg (unidoses 1 ou 2 mL)
oxitropium bromure	<i>Tersigat</i>	Suspension pour inhalation	100 µg/inhalation

► Atropiniques anticholinergiques

L'action de ces médicaments est liée à l'effet parasympatholytique responsable d'une bronchodilatation, d'une inhibition d'une bronchoconstriction au niveau des voies aériennes de gros calibre et d'une inhibition de la dégranulation du mastocyte et du basophile.

► Glucocorticoïdes

L'action antiasthmatique est due à deux mécanismes :

- activation de la lipocortine qui elle-même inhibe la phospholipase A2. La phospholipase A2 est responsable de la production de l'acide arachidonique par transformation des phospholipides membranaires cellulaires. L'acide arachidonique participe à la réaction d'inflammation. L'inhibition de la phospholipase A2 entraîne donc une action anti-inflammatoire ;
- inhibition du chimiotactisme pour les polynucléaires neutrophiles et les éosinophiles.

► Cromones

Les médicaments de ce groupe d'antiasthmatiques agissent par inhibition de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Ces cellules sont susceptibles au cours de la réaction d'inflammation de libérer des quantités importantes de médiateurs de type histamine et de neutrophiles. Ces médiateurs sont notamment responsables des manifestations cellulaires, inflammatoires, vasomotrices et bronchoconstrictives que l'on peut observer au cours des réactions allergiques.

Les cromones sont également susceptibles d'inhiber la composante réflexe parasympathique liée à la bronchoconstriction.

► Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

Les leucotriènes sont issus du métabolisme de l'acide arachidonique. Ils augmentent la migration des polynucléaires éosinophiles, la production de mucus, entraînent un œdème des parois des voies aériennes et, de ce fait, provoquent une bronchoconstriction. Le montélukast se lie sélectivement au récepteur CysLT avec une grande affinité et s'oppose donc à la bronchoconstriction.

► Anticorps monoclonal anti-IgE

Chez le sujet allergique, les IgE sont au centre de la physiopathologie de l'asthme. Lors d'une ré-exposition à l'allergène, les IgE interviennent dans le processus de dégranulation des mastocytes et la libération de nombreux médiateurs (leucotriènes, prostaglandines, histamine, etc.). L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux IgE humaines. Cette fixation réduit la quantité circulante d'IgE, limitant ainsi les réactions allergiques en chaînes (Strunk, 2006).

Relation structure-activité

► β2-mimétiques

Tous les β2-mimétiques utilisés comme antiasthmatiques présentent un noyau phényle avec une chaîne latérale comportant une fonction hydroxyle et amine. La longueur de la chaîne latérale conditionne la durée d'action. La longue chaîne présente sur les β2-mimétiques d'action prolongée permettrait une fixation supplémentaire au niveau d'« exosites » membranaires proches des récepteurs β2. De plus, cette chaîne augmente la liposolubilité de la molécule et donc sa durée d'action (Fournier, 1995).

PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

Tableau 29.6. Association de bronchodilatateurs utilisés dans le traitement de l'asthme.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
fénotérol + ipratropium	<i>Bronchodual</i>	Poudre pour inhalation	100/40 µg/inhalation
salbutamol + ipratropium	<i>Combivent</i>	Suspension pour inhalation	100/20 µg/inhalation

Tableau 29.7. Glucocorticoïdes utilisés par voies inhalée, orale et parentérale dans le traitement de l'asthme.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Glucocorticoïdes utilisés par voie orale			
prednisone	Cortancyl, génériques	Comprimé	1, 5, 20 mg
bétaméthasone	Betnesol	Comprimé effervescent	0,5 mg
	Célestène oral	Comprimé	0,5 mg
		Comprimé dispersible	2 mg
		Solution buvable 0,05 %	30 mL
(+ dexchlorphénamine)	Célestamine	Comprimé	0,25 mg
dexaméthasone	Dectancyl	Comprimé	0,5 mg
méthylprednisolone	Médrol	Comprimé	4, 16, 32 mg
prednisolone	Hydrocortancyl	Comprimé	5 mg
	Solupred, génériques	Comprimés effervescent et dispersible	5, 20 mg
		Solution buvable	1 mg/mL
Glucocorticoïdes utilisés par voie inhalée			
budésonide	Pulmicort	Suspension pour inhalation	100, 200, 400 µg/inhalation
	Pulmicort nébulisation, génériques	Solution pour nébulisation	0,5 et 1 mg/2 mL
	Pulmicort Turbuhaler, Miflonil, Novopulmon Novolizer	Poudre pour inhalation	100, 200, 400 µg/inhalation
béclométhasone	Bécotide, Beclojet, Beclone, Ecobec, Nexxair, Prolair Autohaler, Qvar Autohaler, génériques	Suspension pour inhalation	50, 100, 250 µg/inhalation
	Asmabec Clickhaler, Bemedrex Easyhaler, Miflasone	Poudre pour inhalation	100, 200, 250 µg/inhalation
fluticasone	Flixotide	Suspension pour inhalation	50, 125 et 250 µg/inhalation
	Flixotide Diskus	Poudre pour inhalation	100, 250 et 500 µg/inhalation
Glucocorticoïdes utilisés par voie injectable			
bétaméthasone	Célestène	Solution injectable	4, 8, 20 mg
	Betnésol	Solution injectable	4 mg
dexaméthasone	Dexamethasone Merck	Solution injectable	4, 20 mg
méthylprednisolone	Solu Médrol, génériques	Solution injectable	20, 40, 120, 500, 1 000 mg

Tableau 29.8. Association de glucocorticoïdes et β2-mimétiques à longue durée d'action inhalés dans le traitement de l'asthme.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
fluticasone + salmétérol	<i>Seretide</i>	Suspension pour inhalation	50/25, 125/25 et 250/25 µg/inhalation
	<i>Seretide Diskus</i>	Poudre pour inhalation	100/50, 250/50 et 500/50 µg/inhalation
budésonide + formotérol	<i>Symbicort Turbuhaler</i>	Poudre pour inhalation	100/6, 200/6 et 400/12 µg/inhalation

► Théophylline et dérivés

La théophylline est un alcaloïde appartenant à la famille des xanthines (caféine, théobromine). Elle est présente dans de nombreux végétaux (thé, café). Elle est utilisée sous diverses formes :

- base : *per os* ;
- sels de théophylline : aminophylline par voie injectable (théophylline rendue soluble dans l'eau sous forme de sel éthylène diamine) ;
- bamifylline : théophylline dérivée en 7 et 8, éliminant la propriété stimulante centrale, observée avec la théophylline base.

► Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes, utilisés dans l'asthme, dérivent du noyau prégnane sur lequel :

- la double liaison en 1-2 augmente l'activité anti-inflammatoire ;
 - le méthyl en 6 et le fluor en 9 augmentent l'activité glucocorticoïde ;
 - le méthyl en 16 diminue l'activité minéralocorticoïde.
- Béclométhasone dipropionate, dexaméthasone isonicotinate, budésonide et flunisolide sont des dérivés présentant une meilleure activité locale.

► Anticholinergiques atropiniques

Les deux dérivés atropiniques utilisés dans l'asthme sont des dérivés ammonium quaternaire de l'atropine, cette dernière n'étant plus utilisée dans le traitement des maladies bronchoconstrictives.

► Inhibiteurs de la dégranulation

Le cromoglycate de sodium, seul représentant du groupe cromone, présente des propriétés inhibitrices sur la dégranulation des mastocytes.

Le kétotifène, de structure très différente, associe des propriétés inhibitrices de la dégranulation à des propriétés antihistaminiques puissantes.

Pharmacocinétique

► β_2 -mimétiques

• β_2 -mimétiques par voie générale

Per os, la biodisponibilité est faible en raison d'un important premier passage (gastro-intestinal et hépatique). L'absorption est peu influencée par la nourriture. Le pic de concentrations se situe entre 1 et 4 heures. Par voie sous-cutanée, l'absorption est rapide et la biodisponibilité voisine de 100 % pour le salbutamol.

Ils présentent une très faible fixation aux protéines plasmatiques et une importante distribution tissulaire (150 L et 112 L pour le salbutamol et la terbutaline respectivement). Le métabolisme est présystémique au niveau de la muqueuse gastro-intestinale donnant des métabolites sulfoconjugués. La demi-vie est variable selon les β_2 -mimétiques : salbutamol (3-6 h) ; fénotérol (7 h) ; terbutaline (4-17 h).

Per os, la durée d'action des β_2 -mimétiques peut être augmentée soit par une formulation galénique à libération prolongée, soit à partir de précurseur inactif (prodrogue) progressivement métabolisé dans l'organisme en principe actif (bambutérol métabolisé en terbutaline) (Devillier, 2001).

• β_2 -mimétiques par voie inhalée

Par voie inhalée, deux catégories de β_2 -mimétiques doivent être distinguées :

- les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (β -CDA : salbutamol, terbutaline, pirbutérol). Leur action bronchodilatatrice est immédiate ; la durée d'action varie entre 4 et 6 heures. Ces propriétés pharmacocinétiques indiquent ces médicaments dans le traitement symptomatique de l'asthme ;
- les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (β -LDA : formotérol, salmétérol) qui se distinguent des classiques par une chaîne latérale très longue, leur conférant une lipophilie importante. Le délai d'action est de quelques minutes pour le formotérol et de 15 min pour le salmétérol ; leur durée d'action est d'environ 12 heures. Ces propriétés pharmacocinétiques indiquent ces médicaments dans le traitement chronique (de fond) de l'asthme.

► Glucocorticoïdes

• Par voie générale

• Les plus classiquement utilisés sont :

- par voie IV : méthylprednisolone dans le traitement de l'asthme aigu grave ;
- par voie orale : prednisone et prednisolone (se convertissant *in vivo*, la prednisolone étant la forme pharmacologiquement active).

L'absorption est rapide per os.

La fixation aux protéines plasmatiques est variable selon le corticoïde :

- prednisolone : sa cinétique est non linéaire en raison d'une fixation variable : faible affinité et forte capacité sur l'albumine ; forte affinité et faible capacité sur la transcortine ;
- prednisone : sa cinétique est linéaire en raison de sa spécificité de fixation : forte fixation sur l'albumine ; fixation presque nulle sur la transcortine.

Les demi-vies d'élimination sont voisines pour les 3 composés (2-4 h) mais très inférieures aux demi-vies biologiques.

Les interactions avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques existent mais la conséquence clinique reste à démontrer.

• Par voie inhalée

Après inhalation, une partie de la dose inhalée (variable selon la présentation galénique et le bon usage du dispositif) est déposée au niveau de l'oropharynx, avalée et donc susceptible d'atteindre la circulation générale.

► Théophylline

Per os, l'absorption est rapide mais le taux d'absorption est variable selon la formulation galénique (forme classique ou forme à *libération prolongée*) et avec la prise de nourriture. La biodisponibilité est voisine de 100 %. Par voie rectale, l'absorption est lente et très variable.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 70 % (58-82 %, plus faible chez le nouveau-né). Le volume de distribution de 0,3 à 0,7 L/kg (mais très forte variabilité intra-individuelle chez les asthmatiques sévères).

Le métabolisme se fait à 90 % au niveau hépatique en métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination est variable selon l'âge (plus forte chez le nouveau-né, plus faible chez l'enfant, par rapport à l'adulte) et selon le terrain (diminuée chez le fumeur, augmentée chez le cirrhotique, etc.).

► Atropiniques anticholinergiques

Les concentrations plasmatiques observées après administration inhalée de bromure d'ipratropium sont 100 fois moins élevées que celles obtenues après administration orale. De ce fait, les effets anticholinergiques systémiques ne sont en général pas observés après administration de ces composés par voie inhalée. Bien que moins étudié, le bromure d'oxitropium présente vraisemblablement les mêmes caractéristiques (Taburet, 1994). Après inhalation, le délai d'action est de 3 min, persistant pendant 4 à 6 heures.

► Cromones

Après inhalation, une faible proportion de cromoglycate de sodium atteint les voies respiratoires. La fraction passant dans la circulation générale est également très faible. Elle est directement dépendante de la dose inhalée.

La demi-vie d'élimination après inhalation varie entre 126 et 194 min, en fonction de la fréquence respiratoire. La pharmacocinétique du cromoglycate n'est pas modifiée chez l'asthmatique par rapport au sujet sain.

► Kétotifène

L'absorption du kétotifène administré *per os* est bonne et rapide. Il subit un métabolisme intense. Après administration répétée, l'état d'équilibre est atteint en 3 jours environ. L'élimination se fait par voie rénale, très peu sous forme inchangée (< 1 %) et surtout sous forme métabolisée.

La forme solution buvable est bioéquivalente à la forme comprimé.

► Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (montelukast)

La biodisponibilité du montelukast est de 61 % après administration orale et n'est pas modifiée par la prise d'un repas standard. Il est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450, notamment par le CYP 450 3A4. Des interactions médicamenteuses sont à prévoir avec les médicaments métabolisés par ce même isoenzyme. La pharmacocinétique est identique chez le sujet jeune et le sujet âgé. Une adaptation de posologie n'est donc pas nécessaire chez le sujet âgé.

► Omalizumab

La biodisponibilité de l'omalizumab est de 62 % après administration sous-cutanée. L'élimination fait intervenir la formation de complexes et des processus d'élimination des IgG. Chez l'asthmatique, la demi-vie d'élimination sérique est de 26 jours.

Tableau 29.9. Cromone utilisée par voie inhalée dans le traitement de l'asthme.

Principe actif	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
cromoglycate de sodium	<i>Lomudal</i>	Solution pour nébulisation	20 mg/2 mL

Tableau 29.10. Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
kétotifène	<i>Zaditen</i>	Gélule	1 mg
	<i>Zaditen</i>	Solution buvable	1 mg/5 mL
	<i>Zaditen LP</i>	Gélule	2 mg
montelukast	<i>Singulair</i>	Comprimé	5, 10 mg
omalizumab	<i>Xolair</i>	Solution injectable SC	150 mg

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

L'approche thérapeutique de l'asthme a considérablement évolué au cours des 20 dernières années. Anciennement limitées au traitement symptomatique des épisodes aigus,

les stratégies actuelles reposent avant tout sur le traitement chronique (traitement de fond) préventif. Le suivi et la thérapeutique du patient asthmatique font l'objet de nombreuses recommandations (Anaes 2004; 2001, Andem, 1996; *National Heart, Lung and Blood Institute*, 1995). En préventif comme en aigu, les traitements sont avant tout guidés par la sévérité de la pathologie.

TRAITEMENT DE L'ADULTE

Mise en place du traitement de l'asthme aigu

La crise d'asthme doit être considérée comme une urgence médicale, dont la gravité doit être rapidement estimée. L'évaluation tient compte du terrain (antécédents d'hospitalisation, historique d'asthme aigu grave, etc.), des circonstances de survenue (dégradation récente, surconsommation de médicaments bronchodilatateurs, etc.) et de la présentation clinique. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) permet d'évaluer le niveau d'obstruction bronchique.

Traitement de la crise simple

Il repose sur l'administration de β_2 -mimétiques d'action brève par voie inhalée, dès l'apparition des premiers symptômes. Une dose (tableau 29.11) est généralement suffisante ; elle peut être renouvelée si besoin quelques minutes après. Les anticholinergiques peuvent être associés dans ces formes simples. Une augmentation des besoins quotidiens ou la persistance des symptômes sont des facteurs d'alerte, qui doivent conduire à consulter sans délai.

Quels que soient le stade et le traitement chronique, tout patient asthmatique doit disposer d'un traitement symptomatique par β_2 -mimétique d'action rapide, à la demande.

Exacerbations

La prise en charge de ces épisodes, qui nécessitent une surveillance médicale étroite, fait appel :

- à l'administration de β_2 -mimétiques d'action brève par voie inhalée, à des posologies adaptées à la réponse clinique ;
- à la mise en place d'une corticothérapie systémique (voie orale) sur plusieurs jours ;
- éventuellement accompagnées d'un renforcement temporaire du traitement de fond en cours.

Traitement de l'asthme aigu grave

Le traitement de l'asthme aigu grave associe trois volets indissociables :

- β_2 -mimétiques d'action rapide, afin de réduire immédiatement la résistance des voies respiratoires (association possible aux anticholinergiques) ;
- corticoïdes afin de combattre (délai d'action de 4 à 6 heures) l'inflammation, cause de l'asthme ;
- oxygène afin de combattre l'hypoxie.

► β_2 -mimétiques

Dans ce cas, les β_2 -mimétiques à courte durée d'action de type salbutamol ou terbutaline sont indiqués. Des doses élevées sont généralement nécessaires : dans le cas d'AAG, il existe un déplacement de la courbe doses-réponse aux

β_2 -mimétiques (Rabbat, 2001). Les posologies sont adaptées en fonction de l'évolution de la clinique et du DEP. L'administration par voie inhalée doit être préférée à la voie parentérale (Beveridge, 1996).

• À domicile en urgence

- soit par voie inhalée avec une dose massive d'aérosol-doseur (jusqu'à 20 à 30 bouffées dans une chambre d'inhalation) ou à l'aide d'un nébuliseur à gaz ou à ultrasons. Cette administration doit être réitérée toutes les 10 à 15 min selon les besoins ;
- soit par voie sous-cutanée. Cette voie est à réserver en cas d'échec de la voie inhalée avec les corticoïdes en intraveineux et en cas d'absence d'antécédents d'arythmies.

• À l'hôpital

Soit par voie nébulisée

Elle est utilisée préférentiellement à la voie intraveineuse. Cinq à 10 mg de salbutamol ou de terbutaline sont administrés avec un masque facial à un débit de 6 à 8 L/min d'oxygène.

L'utilisation de l'oxygène comme vecteur d'aérosol prévient les risques d'hypoxémie par majoration de l'effet shunt qui peuvent être observés à la phase initiale d'un traitement bronchodilatateur (Hubert, 1994). L'efficacité apparaît en 2 à 3 min avec une durée d'action de l'ordre de 4 heures (salbutamol) à 5 heures (terbutaline).

Pendant la première heure, cette nébulisation est soit continue, soit répartie en 3 nébulisations.

En cas d'amélioration, la fréquence de nébulisation est progressivement diminuée (initialement toutes les heures puis toutes les 4 à 6 heures) à mesure que l'obstruction se lève. En absence d'amélioration, un anticholinergique peut être ajouté (Gatineau, 1996).

Soit par voie intraveineuse

Le salbutamol ou la terbutaline sont utilisés en initiant une dose de 0,25 mg/heure à la seringue électrique. La dose peut être doublée toutes les 10 min en fonction de l'efficacité et de la survenue d'effets indésirables (Gatineau, 1996). Les doses ne dépassent en général pas 1,25 mg/h, sauf dans certains cas extrêmes. En cas d'utilisation par voie parentérale, il faut contrôler régulièrement la créatinine, l'ECG (du fait d'une cardiotoxicité possible) et la glycémie (du fait des risques diabétogènes de l'association β_2 -mimétique-corticoïde).

Remarque. — La théophylline et l'adrénaline n'ont pas de place en traitement de première intention de l'asthme aigu grave. Leur place se limite donc aux échecs des traitements conventionnels (Didier, 2005 ; Beveridge, 1996).

► Glucocorticoïdes

Ils doivent être administrés le plus précocement possible (Beveridge, 1996). La voie IV est la voie de référence bien qu'il n'y ait aucun argument en termes d'efficacité pour préférer cette voie à la voie orale (Rabbat, 2001).

Aucune étude n'a validé la supériorité d'un corticoïde ou d'un autre dans cette situation. De plus, la dose optimale des corticoïdes utilisés n'est pas connue et les posologies varient beaucoup d'une équipe à l'autre. Une dose quotidienne de 1 à 2 mg/kg de méthylprednisolone (ou équivalent) est généralement recommandée (Didier, 2005 ; Beveridge, 1996).

Les corticoïdes doivent être poursuivis quelle que soit l'évolution, un délai de 6 à 12 heures étant nécessaire pour une amélioration respiratoire significative. La corticothérapie est ensuite poursuivie par voie orale (prednisone ou prednisolone à raison de 1 mg/kg) durant 7 à 14 jours, en parallèle à l'instauration de corticoïdes inhalés (Beveridge, 1996).

► Autres traitements

Oxygène. — L'oxygène est indispensable car dans le cas d'une crise d'asthme aigu grave, le patient est constamment hypoxémique. De plus, cette hypoxémie peut être aggravée par l'utilisation des β_2 -mimétiques.

L'oxygène doit être utilisé à débit fort (6 à 8 L/min). L'objectif essentiel de l'oxygénothérapie est de maintenir des conditions de survie, c'est-à-dire une normoxie et une délivrance d'oxygène correcte aux tissus tout en tolérant une acidose gazeuse en attendant l'effet bénéfique du traitement bronchodilatateur et anti-inflammatoire.

Atropiniques. — Malgré les propriétés bronchodilatatrices reconnues des atropiniques, leur place dans le traitement de l'AAG n'est pas encore établie et les avis sont divergents. Certains considèrent que les anticholinergiques administrés sous forme nébulisée potentialiseraient l'effet bronchodilatateur des β_2 -mimétiques (Perrin, 1996). Leur effet bronchodilatateur est cependant nettement inférieur à celui des β_2 -mimétiques. Ils ne doivent pas être utilisés seuls dans l'AAG. Ils sont généralement réservés aux formes mettant en jeu le pronostic vital et/ou ne répondant pas à de fortes posologies des β_2 -mimétiques. Ils sont toujours associés aux β_2 -mimétiques (Didier, 2005 ; Lipworth, 1997).

Hydratation. — Les crises graves peuvent s'accompagner de déshydratation par réduction des apports d'une part et du fait de l'hyperventilation d'autre part. Une hydratation est donc nécessaire, de l'ordre de 2 L/m². Elle contribue à fluidifier les sécrétions bronchiques.

Ventilation mécanique. — L'assistance ventilatoire mécanique (AVM) ne doit être entreprise qu'en cas de nécessité absolue. Ces indications sont très rares et ne se discutent pas en cas de retentissement neurologique sévère de la détresse respiratoire (troubles évidents de la vigilance) ou en cas de retentissement circulatoire sévère (hypotension résistante à un remplissage adéquat ; troubles du rythme rebelles). L'intubation des patients asthmatiques présente plus de risques que dans d'autres catégories de patients (de type arrêts cardiaques hypoxiques et hypotensions).

La mise en place de l'AVM nécessite d'assurer au préalable un remplissage adéquat et d'utiliser une induction anesthésique à l'aide d'agents vasoconstricteurs et inotro-

pes positifs (kétamine ou étomidate) plutôt que des agents vasodilatateurs de type benzodiazépines ou propofol (Similowski, 1997).

Alcalinisation. — Dans certains cas extrêmes et par des mécanismes complexes, l'aggravation de l'asthme peut entraîner des chutes de pH brutales et profondes. L'alcalinisation par le bicarbonate de sodium peut être parfois indiquée et doit être réalisée avec la plus grande prudence.

Mise en place du traitement de l'asthme chronique

► Traitement de fond continu

Le traitement de fond est aujourd'hui le pilier de la prise en charge du patient asthmatique. Le recours et le choix du traitement chronique sont dictés par la sévérité de la maladie (figure 29.3).

L'objectif du traitement chronique est d'obtenir un contrôle optimal de la maladie : réduire, et si possible faire disparaître des symptômes diurnes et nocturnes ; permettre une vie normale (professionnelle, scolaire, familiale, éventuellement sportive) ; normaliser les paramètres ventilatoires (Anaes, 2004).

Le traitement de fond repose en premier lieu sur la lutte contre l'inflammation, et donc sur les corticoïdes inhalés. L'adaptation à la sévérité et au contrôle obtenu de l'asthme est réalisée sur deux paramètres : la dose journalière de corticoïdes inhalés et les associations thérapeutiques (Anaes, 2004). Les stratégies schématisées dans les tableaux 29.14 à 29.16 répondent à la prise en charge initiale selon le stade. Elles sont ensuite adaptées individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

• Dans le cas où l'intervention d'allergènes a été mise en évidence

Il est important d'éliminer ou au moins réduire l'exposition à ces allergènes.

• Asthme intermittent

(Andem 1996 ; Anaes, 2004 ; Didier, 2005 ; Tattersfield, 2002 ; de Blay, 2002)

Le traitement de fond n'est pas indiqué dans ce cas. Le patient doit simplement disposer d'un traitement bronchodilatateur symptomatique à la demande (β_2 -mimétiques d'action rapide en inhalation).

• Asthme persistant léger

(Andem 1996 ; Anaes, 2004 ; Didier, 2005 ; Tattersfield, 2002 ; de Blay, 2002)

À partir de ce stade, le traitement de fond est indiqué. Il repose sur une corticothérapie inhalée à faibles doses (jusqu'à 500 µg/jour chez l'adulte). Les cromones par voie inhalée, le kétotifène ou le montélukast par voie orale peuvent constituer des alternatives thérapeutiques.

Le patient doit disposer d'un traitement bronchodilatateur symptomatique à la demande (β_2 -mimétiques d'action rapide en inhalation).

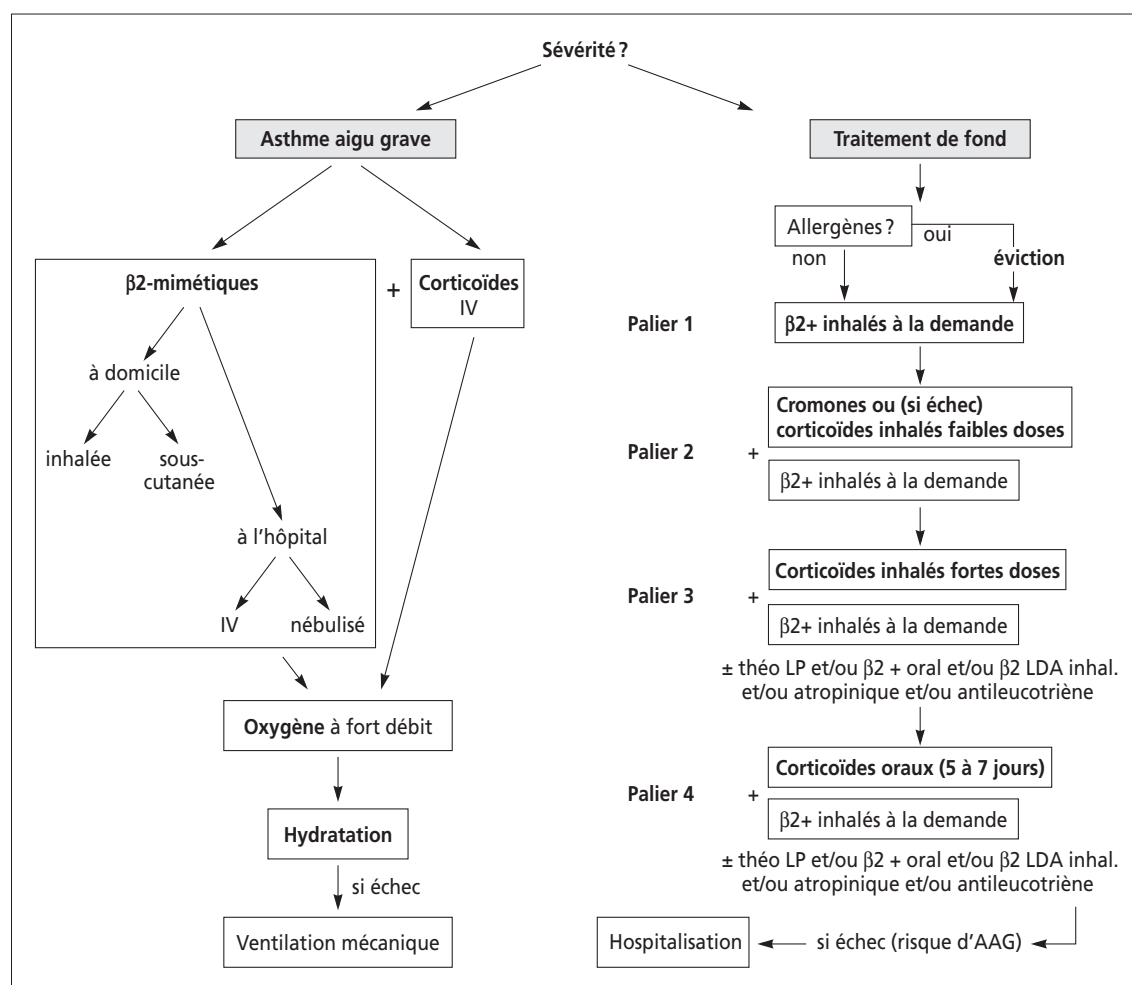


Figure 29.3. Critères de choix des antiasthmiques dans le traitement de l'asthme.

• Asthme persistant modéré

(Andem 1996; Anaes, 2004; Didier, 2005; Tattersfield, 2002; de Blay, 2002)

Dans ce cas, les corticoïdes inhalés sont indiqués à doses moyennes (500 à 1 000 µg/jour chez l'adulte). Ils sont généralement associés aux β2-mimétiques d'action longue. Le montélukast peut également y être associé.

Le patient doit disposer d'un traitement bronchodilatateur symptomatique à la demande (β2-mimétiques d'action rapide en inhalation).

• Asthme persistant sévère

(Andem 1996; Anaes, 2004; Didier, 2005; Tattersfield, 2002; de Blay, 2002) Il survient quand persistent les symptômes nocturnes, les crises fréquentes, une dyspnée permanente et une réduction de l'activité physique, malgré un traitement bien mené.

Les corticoïdes inhalés sont indiqués à fortes doses, allant jusqu'à 2 000 µg/jour chez l'adulte. Ils sont systématiquement

associés à des bronchodilatateurs : β2-mimétiques d'action longue et/ou théophylline à longue durée d'action et/ou antileucotriènes.

Si nécessaire, le traitement peut être complété par une corticothérapie systémique par voie orale (prednisolone ou prednisone). Le sevrage de cette corticothérapie suit les schémas habituels une fois l'asthme contrôlé. Toutefois, le relais par la corticothérapie inhalée n'est parfois pas possible chez certains patients et le traitement oral doit être poursuivi. Ces patients sont dits cortico-dépendants.

Chez les patients présentant un asthme persistant sévère d'origine allergique (pneumoallergène péri-annuel) et insuffisamment contrôlé par une thérapeutique adéquate, le traitement peut être complété par un anticorps anti-IgE (Strunck, 2006).

Le patient doit disposer d'un traitement bronchodilatateur symptomatique à la demande (β2-mimétiques d'action rapide en inhalation).

• **En cas d'échec de ce traitement**

Les risques de survenue d'AAG sont importants en cas de contrôle insuffisant. Le traitement de fond doit être adapté rapidement. L'escalade thérapeutique repose sur une augmentation des doses de corticoïdes inhalés et/ou sur l'addition d'autres classes thérapeutiques (Anaes, 2004).

• **En cas de contrôle optimal**

Après plusieurs mois, le traitement minimal efficace doit être recherché. L'adaptation repose sur la suppression de certains médicaments et/ou la réduction progressives des doses de corticoïdes inhalés (Anaes, 2004). Cette adaptation thérapeutique est réalisée par paliers de minimum 6 mois.

► **Traitement préventif de l'asthme d'effort**

L'asthme d'effort est généralement prévenu par l'inhalation de β_2 -mimétiques :

- d'action brève, environ 15 min avant l'effort ;
- d'action longue, environ 30 min avant l'effort.

Les cromones (voie inhalée) et le montélukast (voie orale) sont des alternatives validées.

Hospitalisation d'un patient asthmatique

L'hospitalisation d'un patient asthmatique peut se justifier dans deux situations : dans l'urgence et de façon planifiée.

► **En urgence**

Elle est indispensable en cas d'AAG. Elle se justifie également en cas de crise initialement bénigne mais résistante au traitement et dont la gravité est rapidement croissante.

► **Hospitalisation planifiée**

Elle peut se justifier quand existe un problème de diagnostic ou de perte de contrôle par la thérapeutique.

En terme de diagnostic, elle permet de mettre en place une exploration fonctionnelle poussée afin de faire un diagnostic différentiel entre l'asthme et une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

L'hospitalisation est également recommandée chez les patients asthmatiques chroniques traités quotidiennement par une thérapeutique lourde et dont la thérapeutique ne permet plus de stabiliser l'asthme. Dans ce cas, l'hospitalisation permet, d'une part, de prévenir la survenue d'un AAG et, d'autre part, de rechercher les facteurs d'aggravations (mauvaise observance, interactions médicamenteuses, augmentation d'une charge allergénique, interférence par une pathologie associée, problèmes sociopsychologiques) (Jebrak, 1996).

TRAITEMENT DE L'ENFANT

Le risque potentiel mortel est identique chez l'enfant et l'adulte. Les crises d'AAG sont très rares chez le tout

jeune enfant. Elles sont beaucoup plus fréquentes au-delà de 10 ans (Floret, 1994).

La prise en charge de l'asthme est très proche de celle recommandée chez l'adulte (Wood, 2003). Quelques points sont spécifiques :

- théophylline- β_2 -mimétiques : la théophylline a longtemps été considérée comme le traitement de base de la crise aiguë de l'enfant mais la tendance actuelle chez les pédiatres est similaire à celle suivie par les réanimateurs d'adulte qui considèrent que la théophylline n'a pas d'effet bronchodilatateur suffisant et trop d'effets indésirables et préfèrent utiliser les β_2 -mimétiques en première intention ;
- l'aminophylline resterait indiquée dans le traitement de l'AAG :
 - en cas de crises très sévères réagissant peu ou pas aux β_2 -mimétiques,
 - si l'aminophylline a permis d'obtenir un bénéfice dans les antécédents,
 - si l'enfant bénéficie d'un traitement de fond par la théophylline LP (Hubert, 1994).
- antibiothérapie : bien que la crise grave chez l'enfant soit plus souvent d'origine infectieuse, l'antibiothérapie ne s'impose qu'en cas de forte suspicion d'infection bactérienne (fièvre, syndrome biologique inflammatoire, germes à l'examen direct des crachats, sinusite).

TRAITEMENT DU NOURRISSON

L'asthme du nourrisson est souvent confondu avec la bronchiolite, qui est une pathologie aiguë qui ne se répète pas ou de façon très exceptionnelle.

Sont distingués :

- l'asthme du nourrisson : tout nourrisson ayant des épisodes de sifflements (3 ou plus) doit être considéré comme asthmatique, quel que soit l'âge de début, l'existence ou non d'atopie, les facteurs déclenchants des sifflements et leur fréquence (Tabachnick, 1981 ; Bidat, 1997). Une crise sibilante chez un nourrisson ou un petit enfant doit faire évoquer le diagnostic différentiel d'inhalation de corps étranger ;
- la bronchiolite du nourrisson : il s'agit d'une broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante, d'origine virale, survenant chez l'enfant de moins de 2 ans dans un contexte épidémiologique.

Une fois le diagnostic de l'asthme fait, la thérapeutique chez le nourrisson présente quelques spécificités.

En cas de crise, la faible pénétration des traitements inhalés dans les voies aériennes supérieures peut entraîner des réponses faussement négatives. Dans cette même situation, l'indication des corticoïdes est plus large que chez l'enfant par des cures de 5 à 7 jours.

Pour l'instauration du traitement de fond, les facteurs extérieurs, très fréquemment présents, doivent être explorés (tabagisme passif, reflux gastro-œsophagien, allergènes). Leur éviction doit être assurée dans la mesure du possible (Bidat, 1997).

TRAITEMENT DE LA FEMME ENCEINTE

La grossesse chez la femme asthmatique a longtemps été considérée comme grossesse à risque et la crainte d'une tératogénicité a souvent conduit à des sous-traitements exposant la mère et l'enfant à des risques inadmissibles. Aujourd'hui, on considère qu'un asthme mal contrôlé est plus dangereux pour la mère et le fœtus que le risque d'un traitement antiasthmatique bien conduit (Tattersfield, 2002). La prise en charge d'une femme asthmatique enceinte ne diffère pas de celle d'une femme asthmatique en dehors de la grossesse en respectant certaines règles de bon sens (Sleiman, 1995) :

- les sympathomimétiques : salbutamol et terbutaline traversent la barrière placentaire mais ne présentent pas d'effets tératogènes ;
- la théophylline passe la barrière placentaire et les concentrations maternelles et fœtales sont similaires. Toutefois, elle n'est pas tératogène ;
- les corticoïdes traversent le placenta. La prednisolone traverse lentement et se retrouve chez le fœtus à des concentrations 10 fois moins importantes que chez la mère. La dexaméthasone, en revanche, présente des concentrations maternelles et fœtales similaires et diminue le taux de cortisol fœtal. Pour cette raison, il est préférable de prescrire la prednisone ou prednisolone chez la femme enceinte quand les glucocorticoïdes sont nécessaires ;
- cromones et atropiniques sont sans danger chez la femme enceinte.

Au moment de l'accouchement, si la femme est habituellement traitée par des corticoïdes, il est recommandé d'administrer des corticoïdes par voie injectable lors de l'admission en salle de travail et de répéter cette dose toutes les 8 heures pendant 24 heures.

En cas d'anesthésie générale, les agents halogénés présentent l'avantage d'être bronchodilatateurs. L'analgésie fera appel à des morphiniques de synthèse récents qui ont l'avantage de ne pas être histaminolibérateurs.

TRAITEMENT DE LA FEMME ALLAITANTE

Tous les antiasthmatiques ayant fait l'objet d'une étude chez la femme allaitante passent dans le lait à des proportions variables.

Parmi les antiasthmatiques, seule la théophylline nécessite quelques précautions. En cas de traitement de la mère par la théophylline, une surveillance clinique étroite du nouveau-né doit être faite avec, uniquement en cas de survenue d'effets indésirables de type tachycardie et nervosité, contrôle des concentrations sanguines (Sleiman, 1995 ; Saulnier, 1996).

TRAITEMENT DE LA PERSONNE ÂGÉE

Les critères de choix des antiasthmatiques sont les mêmes que ceux retenus pour l'adulte jeune. Cette population présente des fréquences d'effets indésirables plus élevées.

Des dispositifs comme les aérosol-doseurs ou les inhalateurs de poudre sont bien souvent complexes et mal adaptés aux personnes âgées (Braman, 1996).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Les posologies en fonction de la gravité de l'asthme traité sont présentées dans les tableaux 29.11 à 29.16.

► Traitement de l'asthme aigu grave

• En ambulatoire

Voir tableau 29.12.

• À l'hôpital

Voir tableau 29.13.

► Traitement de fond de l'asthme chronique

Adaptation posologique

► β_2 -mimétiques

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

Il a été mis en évidence une relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet bronchodilatateur chez l'adulte, chez l'enfant, par voie orale et par voie sous-cutanée. Néanmoins, du fait de la très large variation de réponse pharmacodynamique pour une concentration plasmatique donnée pour des patients différents, la détermination des concentrations plasmatiques ne présente pas d'intérêt pour l'adaptation de posologie.

L'adaptation posologique des β_2 -mimétiques repose sur la réponse thérapeutique et la tolérance.

La posologie de β_2 -mimétiques en aérosol ne doit pas être arbitrairement fixée mais adaptée à chaque situation en surveillant les effets indésirables tels qu'accélération de fréquence cardiaque, tremblements et hypokaliémie.

Par voie inhalée, la réponse aux β_2 -mimétiques est logarithmique, de telle sorte que pour doubler l'efficacité du traitement, il est nécessaire de multiplier la dose d'un facteur 10 (Nelson, 1983).

• Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie

(Afssaps, 2004)

Aucune interaction médicamenteuse de type pharmacocinétique n'influence les concentrations plasmatiques de β_2 -mimétiques, quelle que soit la voie d'administration utilisée.

Tableau 29.11. Traitement de la crise d'asthme simple.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies	
β2-mimétique inhalé d'action brève à la demande	salbutamol	100 µg/ inhalation	1 à 2 bouffées en cas de crise, à renouveler éventuellement quelques minutes plus tard Au maximum 15 bouffées/jour
	ou terbutaline	500 µg/ inhalation	1 inhalation en cas de crise, à renouveler éventuellement quelques minutes plus tard Au maximum 8 inhalations/jour
	ou pirbutérol aérosol	200 µg/ inhalation	1 à 2 bouffées en cas de crise, à renouveler éventuellement quelques minutes plus tard Au maximum 12 bouffées/jour

Tableau 29.12. Posologies et plans de prise en ambulatoire dans le traitement de l'asthme aigu grave.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
β2-mimétiques	terbutaline sous-cutanée	Adulte : 0,5 mg à répéter si nécessaire Enfant plus de 2 ans : 0,005 à 0,01 mg/kg, à répéter si nécessaire
	ou salbutamol sous-cutané	0,5 mg à répéter si nécessaire
	ou salbutamol nébulisation	Adulte : 5 à 10 mg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance Enfant et nourrisson : 50 à 150 µg/kg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance
	ou terbutaline nébulisation	Adulte : 5 à 10 mg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance Enfant et nourrisson : 0,1 à 0,2 mg/kg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance
	ou salbutamol aérosol	2 à 6 bouffées dans chambre d'inhalation, à renouveler toutes les 5 à 10 min
+		
corticoides	méthylprednisolone ou équivalent	1 à 2 mg/kg (ou équivalent)

Tableau 29.13. Posologies et plans de prise à l'hôpital dans le traitement de l'asthme aigu grave.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
β2-mimétiques	terbutaline perfusion continue	0,25 à 1, 5 µg/heure
	ou salbutamol perfusion continue	Adulte : 0,25 à 1,5 mg/h Enfant et nourrisson : DC 5 µg/kg, puis 0,1 à 0,3 µg/kg/min
	ou salbutamol nébulisation	Adulte : 5 à 10 mg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance Enfant et nourrisson : 50 à 150 µg/kg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance
	ou terbutaline nébulisation	Adulte : 5 à 10 mg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance Enfant et nourrisson : 0,1 à 0,2 mg/kg, à renouveler toutes les 20 à 30 min selon réponse et tolérance
	ou salbutamol aérosol	2 à 6 bouffées dans chambre d'inhalation, à renouveler toutes les 5 à 10 min
+		
glucocorticoïdes IV	ou méthylprednisolone ou équivalent	1 à 2 mg/kg/ou équivalent
+		
Oxygène	oxygène	Fort débit : 6 à 8 L
±		
atropiniques	ipratropium nébulisation	Adulte : 0,5 mg/nébulisation, toutes les 20 à 30 min selon clinique Enfant : 0,25 mg/nébulisation

29. Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation)

Tableau 29.14. Posologies et plans de prises habituels pour le traitement de l'asthme persistant léger.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
corticoïdes inhalés à faibles doses	béclométhasone	200 à 400 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
	fluticasone	200 à 300 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
	budésonide	200 à 400 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
cromones ou kétotifène en préventif	cromoglycate solution pour nébulisation	1 ampoule (20 mg) 4 fois par jour
	ou kétotifène oral	1 à 2 mg par jour
ou antileucotriène	montélukast oral	10 mg le soir enfant : 5 mg le soir

Tableau 29.15. Posologies et plans de prises habituels pour le traitement de l'asthme persistant modéré.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
corticoïdes inhalés doses fortes	béclométhasone	400 à 800 µg/jour en 2 à 4 prises (enfant : 1/2 dose)
	fluticasone	300 à 1 000 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
	budésonide	400 à 800 µg/jour en 2 à 4 prises (enfant : 1/2 dose)
β2-mimétique LDA	salmétérol	50 à 100 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
	formotérol	24 à 48 µg/jour en 2 prises
OU si impossibilité	bambutérol	10 à 20 mg le soir
β2-mimétique oral	terbutaline LP	5 mg matin et soir
±		
antileucotriène	montélukast oral	10 mg le soir enfant : 5 mg le soir

Tableau 29.16. Posologies et plans de prises habituels pour le traitement de l'asthme persistant sévère.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
corticoïdes inhalés doses fortes	béclométhasone	800 à 2 000 µg/jour en 2 à 4 prises (enfant : 1/2 dose)
	fluticasone	1 000 à 2 000 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
	budésonide	800 à 2 000 µg/jour en 2-4 prises (enfant : 1/2 dose)
	budésonide nébulisation	Enfant : 0,5 à 2 mg/jour en 2 séances
+		
β2-mimétique LDA	salmétérol	50 à 100 µg/jour en 2 prises (enfant : 1/2 dose)
	formotérol	24 à 48 µg/jour en 2 prises
Ou si impossibilité		
β2-mimétique oral	bambutérol	10 à 20 mg le soir
	terbutaline LP	5 mg matin et soir
+ si nécessaire	théophilline LP	Cf. tableau 29.19
+ si nécessaire		
antileucotriènes	montélukast	10 mg le soir Enfant : 5 mg le soir
Si besoin corticothérapie orale	prednisone	0,5 à 1 mg/kg/jour ; maximum 2 mg/kg/jour
	prednisolone	0,5 à 1 mg/kg/jour ; maximum 2 mg/kg/jour

Tableau 29.17. Posologies et plans de prises pour le traitement préventif de l'asthme d'effort.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies	
β2-mimétique inhalé	salbutamol aérosol	100 µg/bouffée	1 à 2 bouffées ou inhalations 15 à 30 min avant l'effort
	ou terbutaline (pdre inhalation)	500 µg/bouffée	
	ou fénotérol aérosol	100 µg/bouffée	
	ou formotérol	12 µg/gélule à inhaler	1 à 2 inhalations, 15 à 30 min avant l'effort
	ou salmétérol	50 µg/dose	1 inhalation 30 à 60 min avant l'effort
ou			
cromone	cromoglycate de sodium	20 mg/capsule à inhaler	15 min avant effort

► Glucocorticoïdes par voie générale

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

Du fait que la demi-vie d'élimination est beaucoup plus faible que la demi-vie biologique, il n'y a pas de relation apparente entre les concentrations sanguines et l'efficacité thérapeutique. La détermination des concentrations plasmatiques dans le cadre de l'adaptation de posologie n'a donc aucun intérêt.

L'adaptation de posologie se fait donc essentiellement selon la clinique.

• Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie

(Afssaps, 2004)

Les inducteurs enzymatiques classiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone et rifampicine) sont susceptibles de diminuer les concentrations en corticoïdes par augmentation de leur métabolisme. En cas d'association, l'adaptation de posologie doit se faire en fonction de la clinique.

► Glucocorticoïdes inhalés

Du fait de la voie d'administration, l'action est locale. Les concentrations plasmatiques sont très faibles et ne sont pas en relation avec l'efficacité. La détermination des concentrations plasmatiques ne présente donc pas d'intérêt pour l'adaptation posologique.

► Théophylline

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

Il existe une relation entre les concentrations plasmatiques, l'efficacité et la tolérance. La fourchette thérapeutique recommandée se situe entre 5 et 15 µg/mL, sachant que des signes de toxicité sont très fréquemment rencontrés au-dessus de 20 µg/mL.

En raison de la fenêtre thérapeutique étroite, de la variabilité de la clairance et des différentes formes galéniques à libération prolongée, la posologie doit être adaptée en fonction de l'âge, d'autres pathologies associées et de médicaments coadministrés.

Par voie intraveineuse (aminophylline)

Une dose de charge est nécessaire en fonction d'un éventuel traitement antérieur par la théophylline et une dose d'entretien est adaptée en fonction du terrain (tableau 29.18).

Il est recommandé de réaliser des déterminations de la théophyllinémie, entre 4 et 6 heures, entre 12 et 18 heures et 24 heures après l'instauration de la perfusion IV. En cas d'apparition de signes d'intoxication, il est recommandé de faire systématiquement une détermination de la théophyllinémie.

L'adaptation de posologie se fait alors selon la théophyllinémie :

- entre 10 et 20 µg/mL : poursuite de la perfusion sur les 24 heures ;
- supérieure à 20 µg/mL : arrêt de la perfusion. Détermination ultérieure de la théophyllinémie et reprise possible de la perfusion en diminuant la posologie précédente de 20 % ;
- inférieure à 10 µg/mL : augmentation de posologie sachant qu'une augmentation de 1 mg/kg en aminophylline permet en principe une élévation de théophyllinémie d'environ 2 µg/mL.

Par voie orale

Une posologie initiale doit être adaptée selon l'âge puis augmentée par paliers progressifs jusqu'à une dose maximale tolérée. Un contrôle des concentrations plasmatiques doit être ensuite pratiqué à l'état d'équilibre (tableau 29.19).

• Interactions médicamenteuses et adaptation de posologie

(Afssaps, 2004)

Toutes les interactions médicamenteuses observées avec la théophylline sont de caractère pharmacocinétique, entraînant essentiellement une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiasthmatisque :

- allopurinol, cimétidine, fluconazole, fluoroquinolones autres que l'énoxacine, fluvoxamine, macrolides, mexilétine, ticlopidine, viloxazine = associations déconseillées ou précautions d'emploi ;

29. Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation)

Tableau 29.18. Adaptation posologique de l'aminophylline.

Traitement en aigu par l'aminophylline par voie IV	
Dose de charge	
Traitement antérieur par la théophylline dans les 24 h précédant la crise	Adapter selon théophyllinémie ou, en l'absence de dosage et signes d'intoxication, administrer 2,5-3 mg/kg.
Absence de traitement antérieur	5-7 mg/kg en IV sur 30 min
Dose d'entretien selon le terrain (en mg/kg/h d'aminophylline)	
Ad. non-fumeur	0,5
Ad. fumeur	0,7
Ad. insuffisant cardiaque et/ou hépatique	0,25
Enf. > 9 ans	0,75
Enf. de 1 à 9 ans	1,00
Nour. (4-52 sem.)	(0,008 âge en sem.) + 0,2
Nouveau-né	0,19

Tableau 29.19. Traitement en chronique par la théophylline.

Doses initiales	
Comprimé LP Posologies moyennes : Adulte : 10 mg/kg/jour Enfant 9 à 16 ans : 10 à 13 mg/kg/jour Enfant 30 mois à 8 ans : 13 à 16 mg/kg/jour Deux prises par jour	Sirop Posologies moyennes : Adulte : 7 à 12 mg/kg/jour (maximum 800 mg) en 3 prises par jour Enfant > 30 mois : 10 à 12 mg/kg/jour en 4 prises par jour
Mesures de la théophyllinémie au pic plasmatique obtenu :	
2 h après administration (forme classique)	4-6 h après administration (forme LP)
Pic (µg/mL)	Adaptation posologique
> 30	Supprimer les deux doses suivantes, diminuer de 50 % les doses suivantes et refaire un dosage 72 heures après
25-30	Supprimer une dose Diminuer les suivantes de 25 %
20-25	Diminuer la dose de 10 %
10-20	Si la pathologie est contrôlée : maintenir la posologie en contrôlant la concentration plasmatique environ tous les 6 mois ou en cas de déséquilibre du traitement Si la pathologie n'est pas contrôlée, modifier le traitement en associant à d'autres antiasthmiques
7,5-10	Augmenter la dose de 25 %
< 7,5	Augmenter la dose de 25 % et refaire un dosage 72 heures après

- énoxacine = contre-indication ;
- plus rarement une diminution de ces concentrations ;
- rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine = associations déconseillées ou précautions d'emploi ;
- millepertuis = contre-indication.

Dans tous les cas d'instauration de traitement susceptible d'interférer avec la théophylline ou ses dérivés, un contrôle des concentrations plasmatiques doit être envisagé et l'adaptation de posologique doit se faire selon les concentrations plasmatiques observées.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Dans le traitement chronique comme dans la prise en charge des symptômes, les médicaments antiasthmiques peuvent être administrés par différentes voies : orale, rectale, inhalée ou parentérale.

Le choix de la voie d'administration va dépendre pour chacun de ces médicaments :

- de l'urgence du traitement et donc de la gravité de l'asthme ;

- de sa pharmacocinétique ;
- des risques de survenue d'effets indésirables ;
- de la capacité du patient ou de son entourage à réaliser de façon correcte cette administration (en particulier pour la voie inhalée).

Néanmoins, la voie inhalée doit être privilégiée (voie de référence) dans tous les cas où elle est envisageable.

► Thérapeutique inhalée

Cette voie offre le meilleur rapport bénéfice/risque, en limitant notamment les effets indésirables systémiques. Elle est également simple et pratique d'emploi pour le patient. Toutefois, elle peut se révéler totalement inefficace quand elle est mal comprise ou mal conduite.

Le bon usage des dispositifs d'inhalation est un facteur prépondérant de la qualité de prise en charge.

Il existe trois dispositifs de production d'aérosols : aérosol-doseur, inhalateurs de poudre et appareil générateur d'aérosol (Pecquet, 1994).

Aérosol-doseurs. — En cas de bonne utilisation, seulement 10 à 15 % de la dose administrée va atteindre les poumons. Plusieurs types d'aérosol-doseurs ont été commercialisés. À l'exception de l'*Autohaler* permettant le déclenchement de la dose par simple inspiration, les autres procédés classiques nécessitent une bonne coordination main-respiration. Les étapes suivantes doivent être parfaitement respectées pour optimiser la thérapeutique inhalée :

- agiter le dispositif ;
- enlever le capuchon et retourner l'aérosol-doseur (fond du flacon dirigé vers le haut) ;
- expirer totalement en dehors de l'aérosol-doseur ;
- introduire l'embout dans la bouche après l'expiration complète ;
- dans le même temps, inspirer longuement et complètement en déclenchant une dose au niveau de l'aérosol-doseur ;
- maintenir une apnée la plus longue possible (environ 10 s) ;
- laver l'embout et reboucher l'aérosol-doseur.

Ces dispositifs aérosol-doseurs présentent un certain nombre d'inconvénients :

- nécessité d'une bonne coordination main-respiration (pas toujours évidente chez certains adultes, chez les jeunes enfants et chez les personnes âgées) ;
- effets indésirables liés au dépôt de particules au niveau de l'oropharynx, en particulier avec les corticoïdes (voir prévention de l'iatropathologie) ;
- utilisation de gaz propulseurs (chlorofluorocarbène CFC) pouvant entraîner des toux réflexes.

Les deux premiers écueils peuvent être palliés par l'utilisation de chambre d'inhalation, placée entre l'aérosol-doseur et la bouche du patient. Différentes chambres existent sur le commerce, de formes cylindriques, coniques ou piriformes. Elles comprennent un orifice où s'adapte d'un côté l'aérosol-doseur et de l'autre côté, un embout ou un masque buccal et un système de valves s'ouvrant lors de l'inspiration et se refermant à l'expiration. La dose de

l'aérosol-doseur peut être administrée dans la chambre et le patient peut respirer la totalité de cette dose au travers de la chambre.

Inhalateurs de poudre. — Par rapport aux aérosol-doseurs, ils présentent l'avantage de ne pas utiliser de gaz propulseur et de ne pas nécessiter de coordination main-poumon. En revanche, ils nécessitent un débit inspiratoire supérieur (problèmes potentiels chez l'enfant ou le sujet âgé).

L'administration se fait par voie mécanique provoquée par l'inspiration. L'isolement de la dose unitaire est variable d'un dispositif à l'autre et s'obtient par la perforation d'une capsule ou d'un disque ou par un dispositif mécanique à partir du réservoir de poudre.

Mode d'emploi :

- isoler la dose unitaire au niveau de l'inhalateur ;
- souffler le plus fort possible en dehors de l'inhalateur ;
- placer l'embout en bouche et inspirer très profondément par la bouche ;
- retenir sa respiration quelques secondes.

Appareils générateurs d'aérosols «nébuliseurs». — Le médicament est sous forme de solution et sa mise en aérosol se fait par le passage d'un jet d'air ou d'oxygène comprimé à la surface de cette solution (générateur pneumatique) ou par l'emploi d'ultrasons transmis à la chambre de nébulisation (générateur à ultrasons). Pour être homologués, ces appareils doivent fournir un aérosol dans lequel 80 % des particules ont un diamètre moyen inférieur à 8 µm.

En pratique, l'utilisation d'appareils générateurs d'aérosols se justifie essentiellement quand l'usage des aérosol-doseurs n'est pas adéquat et en particulier quand la dose de médicament est trop importante et nécessite un nombre de bouffées trop élevé. Ce cas se présente surtout dans les cas d'AAG et les SAMU et services hospitaliers spécialisés y ont souvent recours. Les nébuliseurs pneumatiques ou à ultrasons ont chacun leurs avantages et inconvénients.

Les nébuliseurs pneumatiques sont moins chers, robustes, n'altèrent pas les principes actifs mais sont bruyants et présentent un rendement faible. Les nébuliseurs à ultrasons présentent un meilleur rendement et sont moins bruyants mais ils sont fragiles et chers et peuvent altérer certains principes actifs par réchauffement (Pecquet, 1994).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• Contre-indications communes à tous les antiasthmatiques

Toute intolérance à un antiasthmatique doit entraîner l'arrêt du médicament concerné. Ces intolérances sont toutefois très rares avec ces composés.

• Corticothérapie par voie générale

Tout état infectieux non contrôlé par un traitement spécifique contre-indique en théorie l'utilisation des corticoïdes par voie générale (balance bénéfice/risque à évaluer).

• Théophylline

Elle ne doit pas être administrée à des enfants de moins de 3 ans.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Un certain nombre d'interactions médicamenteuses sont susceptibles d'entraîner, soit une iatropathologie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiasthmatic, soit une inefficacité par diminution de ces mêmes concentrations.

Les principales interactions médicamenteuses des antiasthmatic de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 29.20.

• En pratique

β2-mimétiques. — Les interactions médicamenteuses ne concernent que la voie injectable. Seule l'interaction avec l'halothane est de niveau déconseillé. Dans ce cas, il est conseillé d'interrompre le traitement par les β2-mimétiques si une anesthésie doit être entreprise sous halothane dans le cadre d'une intervention obstétricale.

Théophylline et dérivés. — Seule l'énoxacin (fluoroquinolone) et le millepertuis font l'objet d'une interaction de niveau contre-indication, l'érythromycine et la viloxazine étant de niveau association déconseillée.

Si l'association avec la viloxazine se révèle indispensable, un contrôle de la théophyllinémie doit être fait pour adapter la posologie.

Kétotifène. — Seul l'alcool entraîne une interaction de niveau association déconseillée en raison de la majoration de l'effet antihistaminique H1 et de l'altération de la vigilance.

Atropiniques anticholinergiques. — Par voie inhalée, aucune interaction n'est notée.

Cromones. — Par voie inhalée, aucune interaction n'est notée.

► Prévention des effets indésirables imputables aux antiasthmatic

Un certain nombre d'effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement antiasthmatic. Ceux-ci peuvent être liés au médicament lui-même et/ou à la voie d'administration.

• β2-mimétiques

La plupart des effets indésirables observés sont liés à la stimulation des récepteurs β2.

Tremblements par stimulation des récepteurs au niveau des muscles squelettiques. — Ces effets sont assez fréquemment observés.

Tableau 29.20. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée ».

Antiasthmatic	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes	Remarques et conseils
théophylline et aminophylline	énoxacin	CI	Surdosage en théophylline par inhibition de son métabolisme	À proscrire
	millepertuis (voie orale)	CI	Diminution de la théophyllinémie avec risque de baisse d'efficacité, voire annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif)	En cas d'association fortuite, ne pas arrêter brutalement la prise de millepertuis mais contrôler la théophyllinémie avant puis après l'arrêt de millepertuis
	érythromycine	AD	Surdosage en théophylline par ↓ du métabolisme (surtout chez l'enfant)	Déconseillé à l'exception de l'indication dans la maladie des légionnaires
	viloxazine	AD	↑ des concentrations de théophylline par ↓ de son métabolisme	Si association inévitable : contrôle de la théophyllinémie
	halothane	AD	Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque	
β2-mimétiques	halothane	AD	↑ de l'inertie utérine en cas d'intervention obstétricale	Arrêter les β2-mim. si anesthésie sous halothane indispensable

QUE FAIRE ? En cas de survenue, il faut, si possible, diminuer les posologies ou changer de β2-mimétique. Dans tous les cas, il faut éviter toute association avec d'autres agents trémorigènes (comme la théophylline).

Vasodilatation et tachycardie réflexe par stimulation des récepteurs β2 au niveau cardiovasculaire.

QUE FAIRE ? En cas de survenue, il faut, si possible, diminuer les posologies.

Diminution transitoire de l'oxygénation artérielle. — Elle est fréquente en cas d'AAG et d'utilisation des β2-mimétiques.

QUE FAIRE ? Cet effet est assez fréquent dans le cas du traitement de l'AAG. En principe, il ne pose pas de problème dans la mesure où la saturation en oxygène (SaO₂) est le plus souvent monitorée chez ces patients en AAG. De plus, ces patients reçoivent une oxygénothérapie dans le cadre du traitement de l'AAG facilement modulable en fonction des besoins.

Hyperglycémie, hypokaliémie et hypomagnésémie en réponse métabolique aux β2-mimétiques

QUE FAIRE ? En principe, ces effets indésirables sont sans conséquence clinique car ils s'estompent lors de traitement au long cours.

Tolérance. — Une réduction de la durée de la réponse bronchodilatatrice s'observe lors d'un traitement au long cours et résulte d'un effet logique de down-régulation au niveau des récepteurs.

QUE FAIRE ? Cet effet de tolérance peut rendre le traitement inefficace et nécessiter une augmentation de posologie.

Effet rebond. — Des cas d'effet rebond ont été décrits lors d'arrêt de traitement.

QUE FAIRE ? Ces effets sont en général rarissimes et sans réelle conséquence sur le plan clinique.

Bronchoconstriction grave. — Des cas très graves de bronchoconstriction pouvant entraîner la mort ont été décrits dans la littérature lors de l'administration de β2-mimétiques par voie inhalée.

QUE FAIRE ? L'interprétation de ces cas doit rester extrêmement prudente car la relation directe entre la survenue de cas de bronchospasme grave et la prise de β2-mimétiques n'a jamais été réellement mise en évidence (Nelson, 1995). Il est important de rester vigilant vis-à-vis de ce type d'effet indésirable mais ces cas sont suffisamment douteux pour ne pas se priver de l'efficacité de cette classe d'antiasthmiques.

► Glucocorticoïdes

La survenue des effets indésirables liés aux glucocorticoïdes est bien sûr liée à la voie d'administration utilisée et à la durée d'utilisation.

Glucocorticoïdes par voie inhalée

Les effets indésirables observés sont essentiellement locaux lors de l'administration par voie inhalée. Toutefois, les effets systémiques ne peuvent être exclus (voir ci-après : « Glucocorticoïdes par voie générale »). En effet, après utilisation des aérosol-doseurs (sans chambre d'inhalation), environ 80 à 90 % de la dose inhalée se dépose dans l'oropharynx, est ensuite avalé puis absorbé et passe partiellement dans la circulation générale. Les deux principaux effets indésirables locaux observés sont :

Dysphonie. — La raucité de la voix s'observe chez environ un tiers des patients traités.

QUE FAIRE ? Cet effet est désagréable mais pas insurmontable et ne justifie pas l'arrêt de la thérapeutique (à l'exception des professionnels de la voix, etc.).

Candidose oropharyngée. — Elle est fréquente et due aux dépôts de glucocorticoïdes et à l'immunodépression qui s'en suit au niveau de l'oropharynx.

QUE FAIRE ? Cet effet peut être prévenu efficacement par un rinçage de bouche systématique après chaque inhalation. Il peut également justifier l'utilisation d'une chambre d'inhalation en particulier lors d'administration de corticoïdes à fortes doses.

Effets systémiques. — Ils sont extrêmement rares par voie inhalée. Toutefois, des effets systémiques ne peuvent être exclus en cas d'utilisation au long cours de fortes posologies : diminution de la densité osseuse, inhibition de la fonction surrénalienne.

QUE FAIRE ? En cas de signes cliniques évocateurs, il est nécessaire d'explorer d'éventuels effets systémiques.

Glucocorticoïdes par voie générale

Dans la pratique, les glucocorticoïdes par voie générale ne doivent pas, de préférence, être utilisés à long terme. La forme injectable n'est utilisée que dans le cas d'AAG le temps de résorber l'inflammation et dès que possible doit céder la place à la voie orale. De même, la voie orale doit, si possible, être limitée dans le temps et ne doit être prescrite que dans les asthmes persistants sévères (Godart, 1995). Les doses doivent être réduites au maximum et les formes corticoïdes retard doivent être proscrites. Enfin, un patient corticodépendant doit être suivi par un pneumologue spécialiste. Les effets indésirables suivants sont observés :

Désordres hydroélectrolytiques. — La corticothérapie engendre fréquemment une hypokaliémie par fuite potassique et une rétention hydrosodée pouvant provoquer hypertension artérielle, voire insuffisance cardiaque congestive.

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être surveillée régulièrement et une hypokaliémie franche doit entraîner la prescription de sels potassiques par voie orale pour compenser. Une restriction sodée doit être entreprise même lors de doses modérées de corticoïdes. L'apport sodé provenant de la thérapeutique doit être pris en compte.

Troubles osseux. — Un trouble du métabolisme phosphocalcique conduit souvent à une ostéoporose.

QUE FAIRE ? Un régime riche en calcium ou une supplémentation en calcium *per os* et vitamine D peut permettre de prévenir l'ostéoporose.

État d'immunodépression. — Il peut favoriser la survenue de complications infectieuses bactériennes, fongiques ou virales.

QUE FAIRE ? Avant la mise en route d'un traitement par les glucocorticoïdes, il est important d'écarter toute possibilité de foyer viscéral ou dans ce cas d'instituer un traitement anti-infectieux. Il est important de ne pas vacciner par les vaccins vivants atténués en cas de traitement corticoïde.

Troubles digestifs. — Les corticoïdes peuvent entraîner des ulcères gastroduodénaux et hémorragies ulcéreuses et perforations d'ulcères.

QUE FAIRE ? En cas d'antécédents ulcéreux, une fibroscopie de la muqueuse gastroduodénale doit être réalisée. En cas d'ulcères et si la corticothérapie est indispensable, un traitement antiulcéreux doit être prescrit de façon concomitante.

Troubles métaboliques. — Ils peuvent provoquer une intolérance au glucose et entraîner les manifestations d'un diabète sucré latent.

QUE FAIRE ? Le diabète sucré n'est pas une contre-indication de la corticothérapie. En revanche, une corticothérapie peut déséquilibrer un traitement antidiabétique en cours et nécessiter un ajustement des posologies des antidiabétiques.

Troubles endocriniens. — Les corticoïdes provoquent une inertie de la sécrétion d'ACTH entraînant une insuffisance cortisolique et peuvent entraîner un syndrome de Cushing iatrogène, de façon parfois définitive.

QUE FAIRE ? Ce point doit être particulièrement contrôlé, notamment en cas de stress chirurgical ou traumatique.

Troubles neuropsychiques. — Ils entraînent fréquemment des états d'excitation avec euphorie et troubles du sommeil.

QUE FAIRE ? Les troubles du sommeil peuvent être évités en prescrivant les glucocorticoïdes plutôt en début de journée (qui a de plus l'intérêt d'être plus physiologique car similaire à la sécrétion physiologique matinale du cortisol).

Phénomène de rebond. — Il s'observe après un traitement de longue durée en cas d'arrêt brutal de la thérapeutique.

QUE FAIRE ? En cas d'arrêt de traitement, celui-ci doit se faire de façon très progressive en diminuant régulièrement la posologie.

• Théophylline

Troubles digestifs. — Douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhées et exceptionnellement cas d'hématémèse. Ces effets surviennent chez 5 à 15 % des patients traités (Ricome, 1990).

QUE FAIRE ? Ces effets sont éventuellement annonciateurs d'effets plus graves. S'ils ne disparaissent pas rapidement, l'arrêt du traitement est recommandé et ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement.

Troubles cardiovasculaires — Une tachycardie sinusale peut être observée aux concentrations thérapeutiques. Aux concentrations toxiques ($> 15 \mu\text{g/mL}$), des effets plus graves sont observés : palpitations, extrasystoles, arythmies supraventriculaires ou ventriculaires.

QUE FAIRE ? La survenue de troubles de l'excitabilité ventriculaire ou supraventriculaire doit faire, quand cela est possible, réduire les doses administrées. Le changement d'antiasthmatic est parfois nécessaire. La correction d'éventuels désordres métaboliques associés (dyskaliémies) est fondamentale. Dans des cas extrêmes, il peut être nécessaire de prescrire des antiarythmiques (amiodarone, par exemple).

Troubles neurologiques — Des nervosités, irritabilités et insomnies sont parfois observées aux concentrations thérapeutiques. Des cas de désorientation, de délire, voire de convulsions s'observent à doses toxiques ($> 20 \mu\text{g/mL}$).

QUE FAIRE ? La survenue de ces effets indésirables doit systématiquement faire contrôler la théophyllinémie et réajuster les posologies si nécessaire. Une simple nervosité ou irritabilité ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Des effets plus graves avec une théophyllinémie correcte doivent faire envisager l'arrêt du traitement.

• Cromones

Bronchoconstriction. — Des cas de bronchoconstriction sévère ont été rapportés à une idiosyncrasie au cromoglycate de sodium.

QUE FAIRE ? Dans ce cas, rare, le traitement doit être interrompu.

Irritation de la gorge. — Des cas d'irritation locale au niveau de la gorge peuvent être observés en cas d'utilisation de poudre pour inhalation.

QUE FAIRE ? L'absorption d'un verre d'eau après administration permet d'éviter cet effet indésirable.

• Anticholinergiques atropiniques

Compte tenu de l'administration locale, seules des manifestations locales ont été observées de type sécheresse de la bouche. Même en cas de surdosage (centaine de bouffées) des manifestations générales sont très peu probables.

• Omalizumab

Les effets indésirables les plus fréquents se limitent à des réactions au point d'injection : douleur, érythème, prurit.

CONSEILS AU PATIENT – ÉDUCATION

L'asthme reste une maladie complexe qui ne guérit pas et qui peut rendre la vie des patients particulièrement difficile. L'arsenal thérapeutique actuel permet de contrôler les crises et d'en prévenir la survenue dans la majorité des cas. Toutefois, un trop grand nombre d'échecs est observé, le plus souvent par le fait d'une pathologie et surtout d'un traitement mal suivi et/ou mal compris par le patient. C'est pourquoi, dans le cas particulier de l'asthme, une éducation et des conseils répétés sont indispensables par le médecin et le pharmacien.

La formation et l'information doivent porter sur les points suivants (Anaes, 2001 ; 2002) :

- contrôle des facteurs déclenchants quand ils ont été identifiés ;
- contrôle ambulatoire de l'évolution de la maladie par la mesure du débit expiratoire de pointe ;
- identification des signes précoces de détérioration ;
- information sur la thérapeutique et la façon de l'administrer ;
- conseils en terme de mode de vie.

Contrôle des facteurs déclenchants

Un bilan allergologique permet d'identifier certains facteurs déclenchants allergéniques. Différents tests cutanés sont utilisables :

- le prick-test : dépôt d'une goutte d'allergène sur la peau et piqure au travers de la goutte pour la faire pénétrer ;
- l'intradermoréaction : par injection intradermique de 20 à 50 µL d'extrait aqueux d'allergènes. La positivité s'exprime par la présence d'une papule, d'un érythème ou d'un prurit dans les 10 à 15 min suivant l'intradermoréaction.

Dans le cas de l'asthme, essentiellement des pneumoallergènes sont testés (acariens, pollens de graminées, d'arbres ou d'herbacés, phanères d'animaux, moisissures). Il est important de considérer l'implication fréquente de l'alimentation (protéines d'œuf, de lait, etc.) dans les allergies asthmatiques. En cas de mise en évidence de ces facteurs, la suppression ou au moins la réduction maximale d'exposition doit être envisagée et expliquée aux patients (Roquier-Charles, 1996).

Contrôle ambulatoire du débit expiratoire de pointe

Le débit expiratoire de pointe (DEP ou *Peak Flow* des Anglo-Saxons) permet d'apprécier la gravité de l'asthme dans la phase aiguë et permet, en ambulatoire, d'apprécier l'évolution de la pathologie et donc le risque de survenue d'un AAG. Quand celui-ci est prescrit par le médecin, il est primordial de rappeler l'importance de cette mesure aux asthmatiques.

Principe : le DEP se mesure grâce à un appareil simple et portable, appelé débitmètre de pointe ou *Peak flow meter*. Il existe sur le marché différents appareils, simples d'emploi et présentant des versions pédiatriques (*Mini-Wright*, *Vitalograph*, *Assess*). Il est bon de rappeler aux patients l'importance de ce contrôle et ses différentes étapes pour éviter les erreurs.

Globalement, les appareils comprennent un tube gradué en liaison avec une tubulure portant un embout buccal dans lequel le patient doit souffler :

- placer l'indicateur à la base de l'échelle graduée ;
- en position debout, inspirer le plus fort possible en dehors de l'embout ;
- placer l'embout en bouche, sans que les doigts ne l'obturent ;
- souffler dans l'embout le plus fort et le plus vite possible ;
- noter la valeur sur l'échelle graduée.

Cette mesure doit être renouvelée 2 à 3 fois, la valeur maximale étant retenue. La mesure est correcte si l'écart entre les différentes mesures est inférieur à 5 %.

Ce contrôle est toutefois moins utilisé qu'auparavant. En effet, il constitue une contrainte pouvant entraver l'observance. De plus, il est remarqué que les patients qui en ont le plus besoin (les plus instables, percevant mal les crises et leur sévérité) le pratiquent le plus mal. Dans les recommandations les plus récentes, les situations cibles retenues sont les suivantes (Anaes, 2004) :

- patients à risque d'AAG et de décès ;

- patients « mauvais percepteurs » d'une dégradation de la pathologie ;
- prévision d'une période à risque ;
- périodes durant lesquelles le contrôle de l'asthme n'est pas acceptable ;
- périodes de modification thérapeutique.

Identification des signes précoces de détérioration

Une crise d'asthme est le plus souvent précédée de prodromes que l'asthmatique et son entourage doivent connaître. Les signes d'alarme d'une crise sévère les plus classiques sont (Delacourt, 1995) :

- thorax bloqué en inspiration ;
- tirage intense ;
- fatigue intense, élocution difficile ;
- diminution ou abolition du murmure vésiculaire,
- polypnée > 30/min (âge > 2 ans) ou 40/min (âge < 2 ans) ;
- tachycardie > 140 battements/min ;
- cyanose et/ou $\text{SaO}_2 < 90\%$;
- réponse médiocre aux bronchodilatateurs ;
- débit expiratoire de pointe après bronchodilatateur < 50 %.

Le patient doit donc être informé sur le fait que toute crise « inhabituelle », plus sévère, plus dyspnéisante, prolongée, demandant des doses plus importantes de bronchodilatateur sans réelle efficacité, doit faire appeler le médecin en urgence. L'appel direct au service d'urgence (en France par le 15) est recommandé en précisant « je suis asthmatique, j'ai une crise grave ».

Dans ce contexte, il convient également de rappeler qu'une consommation inhabituelle de β_2 -mimétiques d'action courte est un signe d'alerte indiscutable.

Informations sur la thérapeutique et l'administration de cette thérapeutique

En fonction des antiasthmatiques prescrits quotidiennement ou à la demande, le pharmacien doit rappeler au patient les règles de bonne utilisation :

- le nombre de prises et le moment de ces prises (voir p. 577) ;
- les règles d'utilisation des thérapeutiques inhalées (voir p. 582) ;
- les différents effets indésirables et les médicaments susceptibles d'interagir, notamment en cas d'automédication (voir p. 583).

Le conseil doit également porter sur une distinction claire entre le traitement de fond et le traitement des symptômes.

Conseil en termes d'hygiène de vie

Tout doit être mis en place pour que l'hygiène de vie élimine tous facteurs déclenchants. Toutefois, ces règles d'hygiène ne doivent pas devenir intolérables, la pathologie étant déjà elle-même très difficile à supporter. Tout doit concourir à améliorer la qualité de vie des asthmatiques.

► Asthme et sport

L'asthme provoqué par l'effort est très courant, en particulier chez l'enfant. Cependant, cela ne doit pas empêcher l'asthmatique de faire du sport, bien au contraire. L'asthme n'a pas empêché un asthmatique, Mark Spitz, de remporter 7 médailles d'or aux Jeux olympiques. Il suffit de respecter un certain nombre de précautions :

- choisir un sport peu asthmogène : seule la plongée en bouteille est contre-indiquée ; éviter la course de fond et d'endurance, préférer le ski alpin au ski de fond ;
- toujours s'échauffer avant l'effort ;
- mesurer le DEP avant et après l'exercice ;
- inhaler un médicament protecteur 15 à 30 min avant l'effort ;
- disposer en permanence d'un bronchodilatateur à inhaler en cas de besoin ;
- adapter ses performances en fonction de son état respiratoire ;

Un sport ne doit être pratiqué qu'en cas d'asthme équilibré.

► Asthme et tabac

Il y a incompatibilité absolue entre asthme et tabagisme. Il doit être expliqué au patient que le tabagisme entraîne un déclin rapide de la fonction respiratoire chez l'asthmatique et une diminution importante de la durée de vie.

► Asthme et environnement

Les conseils suivants peuvent être prodigués :

- aérer au maximum les pièces afin de réduire le taux d'humidité et éviter les moisissures ;
- proscrire au maximum la climatisation, l'air pulsé ;
- traiter la literie : utiliser des couvertures et couettes lavables, éviter les couettes à base de plumes, recouvrir le matelas d'une housse hermétique imperméable aux acariens mais perméable à la vapeur d'eau ;
- réduire les « nids » de poussières et « niches » d'acariens en réorganisant l'ameublement, évitant les tapis et rideaux ou en les traitant très régulièrement par des substances acaricides ;
- au mieux éviter totalement les animaux domestiques, surtout les chats et, au moins, éviter leur présence dans les chambres.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Asthme

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire. La libération de médiateurs broncho-actifs et la bronchoconstriction sont des conséquences du processus inflammatoire épithélial. Sur les plans clinique et thérapeutique, il est fondamental de différencier l'asthme chronique de l'asthme aigu. L'asthme chronique comprend quatre stades de sévérité, selon la fréquence des symptômes : intermittent, persistants léger, modéré et sévère.

L'asthme aigu, correspondant aux symptômes, peut présenter différents niveaux de gravité : crise simple, phase d'exacerbation, et enfin asthme aigu grave, forme pouvant être fatale en quelques heures, et qui tue plus de 1 000 personnes par an en France.

Stratégie thérapeutique

Les médicaments de l'asthme peuvent agir sur différentes cibles : l'inflammation (glucocorticoïdes notamment), la bronchoconstriction et/ou la libération de médiateurs broncho-actifs (β_2 -mimétiques, anticholinergiques, théophylline, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes), et en dernier recours l'insuffisance respiratoire (oxygénothérapie).

Le traitement de la crise simple repose sur l'inhalation de bronchodilatateurs d'action rapide dès le début des symptômes (β_2 -mimétiques $\pm$ anticholinergiques). En période d'exacerbation, la mise en place d'une corticothérapie par voie orale est requise (avec surveillance du DEP). La prise en charge de l'AAG repose sur les β_2 -mimétiques à posologies élevées (voie inhalée ou sous-cutanée à domicile; voie nébulisée ou intraveineuse à l'hôpital) et sur la corticothérapie systémique, auxquels est ajoutée une oxygénothérapie adaptée (*NB* : les anticholinergiques peuvent être associés aux β_2 -mimétiques).

Le traitement de fond est actuellement le pilier de la prise en charge de l'asthme chronique. Il vise à obtenir un contrôle optimal de la maladie : disparition des symptômes, normalisation des activités de la vie quotidienne et des paramètres ventilatoires. Il est adapté à la sévérité de l'asthme, puis au contrôle obtenu :

- intermittent : pas de traitement de fond (traitement symptomatique à la demande);
- persistant léger : corticothérapie inhalée à doses faibles (+ traitement symptomatique à la demande);
- persistant modéré : corticothérapie inhalée à doses moyennes $\pm$ β_2 -mimétiques d'action longue $\pm$ montélukast (+ traitement symptomatique à la demande);

– persistant sévère : corticothérapie inhalée à doses élevées $\pm$ β_2 -mimétiques d'action longue $\pm$ montélukast $\pm$ théophylline $\pm$ corticoïdes par voie orale si besoin (+ traitement symptomatique à la demande). En cas d'origine allergique, l'omalizumab, nouvel anticorps anti-IgE, peut compléter le traitement.

L'hospitalisation du patient asthmatique peut relever de différentes situations : urgente en cas d'AAG; planifiée pour préciser un diagnostic ou réajuster une thérapeutique.

Les principes généraux de prise en charge s'appliquent à tous les patients : adulte, enfant, femme enceinte, sujet âgé.

Optimisation posologique. — Pour la plupart des médicaments antiasthmatiques, la mesure des concentrations plasmatiques ne présente aucun intérêt. Les posologies sont adaptées en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

En raison d'une pharmacocinétique très variable et de nombreuses interactions médicamenteuses, le suivi des concentrations plasmatiques de théophylline (confrontées à la clinique) est indispensable.

Optimisation de l'administration. — Dans le traitement chronique comme dans l'asthme aigu, la voie inhalée doit être privilégiée en raison de son meilleur rapport bénéfice/risque. Néanmoins, le bon usage des dispositifs d'inhalation est un réel problème, qui conditionne l'efficacité et la tolérance du traitement. Il s'agit d'un point crucial de l'éducation du patient.

Le choix des dispositifs est aujourd'hui très large (intérêt des inhalateurs de poudre sèche). Ce choix doit être individualisé, en tenant compte du terrain : compréhension, complexité, pédiatrie, capacité inspiratoire du sujet âgé, etc.

Prévention de l'iatropahologie. — Le recours à une corticothérapie doit être précisément évalué (balance bénéfice/risque) en cas d'état infectieux non contrôlé. La théophylline ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 3 ans.

Les associations théophylline – énoxacine ou millepertuis sont contre-indiquées. D'autres associations (érythromycine, viloxazine) sont déconseillées.

Le recours à la voie inhalée permet d'optimiser la tolérance des traitements antiasthmatiques. Les β_2 -mimétiques présentent peu d'effets indésirables. Les corticoïdes locaux exposent avant tout au risque de candidose oropharyngée, qui peut être prévenu efficacement par un rinçage systématique. Par voie inhalée, les effets systémiques des corticoïdes sont très rares; ils peuvent cependant être observés à des posologies importantes et prolongées (diminution de la densité osseuse, inhibition de la fonction surrénalienne, etc.).

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : asthme aigu grave. Une patiente de 38 ans, mère de 2 enfants, sans antécédent particulier, asthmatique depuis la petite enfance, suivant un traitement quotidien par formotérol (*Foradil*), théophylline (*Euphylline*) et bécloéthasone (*Bécotide*), consulte en urgence pour une crise d'asthme dont la gravité l'inquiète. L'interrogatoire retrouve la notion, par le passé, de plusieurs aggravations aiguës majeures de la maladie asthmatique, avec plusieurs périodes de corticothérapie orale, et une hospitalisation pendant laquelle la patiente se souvient avoir reçu des perfusions durant plusieurs jours. La fréquence des crises a augmenté depuis 3 jours, amenant la patiente, selon l'ordonnance en sa possession, à ajouter du salbutamol inhalé (*Ventoline* spray) à son traitement de fond. Elle a utilisé le matin même de la consultation un aérosol-doseur entier de ce dernier. Cette aggravation est contemporaine d'un syndrome grippal avec fièvre, arthralgies, myalgies. Lors de l'examen initial, la patiente est anxieuse mais calme, polypnéique à 33 cycles respiratoires par minute, tachycarde à 110 battements cardiaques par minute. La pression artérielle est de 120/70 mmHg. La coloration cutanée est normale. Le thorax est distendu, avec expansion abdominale à l'inspiration, et mise en jeu des muscles inspiratoires du cou. L'auscultation retrouve des râles sibilants bilatéraux et diffus, sonores, polyphoniques. La radiographie thoracique montre un thorax distendu, pas d'anomalie pleurale, pas d'anomalie parenchymateuse. L'ECG est normal en dehors d'une tachycardie sinusale. Le débit expiratoire de pointe est à 180 L/min. La gazométrie artérielle réalisée en air ambiant montre une PaO_2 à 55 mmHg, une PaCO_2 à 36 mmHg, un pH à 7,42.

QUESTIONS

- Parmi les éléments suivants relevés dans l'observation, le ou lesquels sont des critères de gravité de la crise aiguë ?**
 - La fréquence respiratoire à 33/min.
 - La fréquence cardiaque à 110/min.
 - Un pouls paradoxal à 15 mmHg.
 - La PaO_2 à 55 mmHg.
 - Le débit expiratoire de pointe à 180 L/min.
- Parmi les propositions suivantes concernant la prise en charge thérapeutique initiale de la patiente décrite ci-dessus, la ou lesquelles vous paraissent correctes ?**
 - Une hospitalisation est impérative
 - Une hospitalisation en unité de soins intensifs ou en réanimation peut-être justifiée.
 - L'administration de salbutamol par voie IV est d'emblée nécessaire.
 - L'administration de corticoïdes par voie IV est d'emblée nécessaire.
 - L'oxygénothérapie doit être prudente en raison du risque d'induire une hypercapnie.
- Parmi les schémas thérapeutiques initiaux suivants, le ou lesquels vous paraissent appropriés ?**
 - Salbutamol 5 mg en nébulisation pulsée par 8 L/min d' O_2 , à renouveler de façon continue pendant une heure puis corticothérapie *per os* ou IV en fonction de la réponse.
 - Salbutamol 5 mg en nébulisation pulsée par 8 L/min d' O_2 , à renouveler de façon continue pendant 1 heure + corticothérapie intraveineuse, avec prescription ultérieure de renouvellement toutes les 6 heures.
 - Salbutamol IV 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ à la seringue électrique + aminophylline 0,6 mg/kg/min à la seringue électrique + corticothérapie intraveineuse, avec prescription ultérieure de renouvellement toutes les 6 heures.
 - Salbutamol IV 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ à la seringue électrique + salbutamol 5 mg en nébulisation pulsée par 8 L/min d' O_2 , à renouveler de façon continue pendant 1 heure + corticothérapie intraveineuse, avec prescription ultérieure de renouvellement toutes les 6 heures.
 - Terbutaline « unidose » à 5 mg/2 mL en nébulisation pulsée par 8 L/min d'oxygène, à renouveler de façon continue pendant 30 min + méthylprednisolone (*Solu-médrol*) 120 mg IVD, avec prescription ultérieure de 60 mg IV toutes les 6 heures.
- Parmi les propositions suivantes concernant la prise en charge de l'asthme aigu grave après une évolution favorable pendant les premières 48 h, la ou lesquelles vous paraissent correctes ?**
 - Le relais par voie orale de la corticothérapie IV se fait en général dès que le débit expiratoire de pointe est remonté au-dessus de 450 L/min.
 - L'association d'aérosols d'anticholinergiques permet d'accélérer la décroissance des doses de β_2 -stimulants utilisées et doit être systématique au 2^e jour.
 - Une kinésithérapie respiratoire prudente peut contribuer à améliorer les échanges gazeux.
 - L'administration de corticoïdes « retard » (par exemple *Kénacort retard*) par voie IM peut simplifier la prise en charge du sevrage cortisonique chez certains patients.
 - Il est possible dans certains cas de passer directement de la corticothérapie IV à une corticothérapie inhalée à forte dose.
- En cas d'évolution défavorable malgré une prise en charge initiale bien conduite, une assistance ventilatoire mécanique peut-être indiquée dans l'asthme**

aigu grave. Elle est grevée d'une lourde mortalité et morbidité. Parmi les propositions suivantes, la ou lesquelles vous paraissent correctes ?

- a) L'aggravation d'une acidose respiratoire sous un traitement bronchodilatateur maximal est un critère prédictif majeur de la nécessité du recours à l'assistance ventilatoire mécanique.
- b) Le maintien d'une balance hydrique négative (restriction des apports) est utile et le recours à l'adrénaline IV est une mesure de routine.
- c) La normalisation de la PaCO_2 est un objectif dominant de l'assistance ventilatoire mécanique au cours de l'asthme aigu grave.
- d) La mise en route de l'assistance ventilatoire est l'une des périodes les plus dangereuses.
- e) L'indication de l'assistance ventilatoire mécanique au cours de l'asthme aigu grave repose essentiellement sur des critères cliniques.

La patiente décrite ci-dessus vous montre son ordonnance de traitement de fond, qui, outre la *Ventoline* en cas de crise, comporte *Foradil* (une gélule à inhaler le matin), *Bécotide* (125 µg, 2 bouffées matin et soir), *Atrovent* (2 bouffées matin et soir), *Zinnat* (1 comprimé matin et soir pendant 10 jours) en cas d'aggravation de l'asthme nécessitant l'augmentation de la *Ventoline*.

- 6. Donnez vos commentaires en 4 points principaux à propos de la thérapeutique antiasthmatique et antibiotique.**

RÉPONSES

- 1. a), d)**

a), b), c) Les signes définissant l'asthme aigu grave sont résumés dans le tableau 29.1 du présent chapitre.

d) L'hypoxémie ne figure en général pas dans les critères de gravité retenus pour l'évaluation des asthmes aigus graves, mais en pratique elle détermine l'intensité de l'oxygénothérapie nécessaire, et, chez un patient sans insuffisance respiratoire chronique de base, doit inquiéter quand elle est inférieure à 60 mmHg.

e) La valeur limite est de 150 L/min.

- 2. a), b)**

a), b) L'hospitalisation ne se discute pas. Elle ne peut se faire en dehors d'une unité de soins intensifs que si l'hôpital dispose d'un service rompu à la prise en charge de ce type de patient (pneumologie au premier plan) et à partir duquel un transfert secondaire en réanimation sera possible sans délai en cas de nécessité. Il vaut mieux, dans le doute, hospitaliser « par excès » une telle patiente en réanimation où l'évaluation de l'efficacité du traitement pourra être faite au mieux et l'intensification thérapeutique – y compris l'assistance ventilatoire – être immédiate en cas de besoin, que

d'exposer la patiente à des complications gravissimes faute de soins appropriés ou de surveillance.

c) Ce type d'administration est possible, mais pas nécessaire; actuellement, le schéma thérapeutique le plus utilisé comprend une administration de β_2 -stimulants en nébulisation continue pendant les 30 à 60 premières minutes.

d) L'administration de corticostéroïdes par voie IV est indispensable.

e) En l'absence d'hypercapnie liée à une insuffisance respiratoire chronique sous-jacente, ce risque est inexistant, et l'oxygénothérapie doit être délivrée à un débit suffisant pour obtenir une SaO_2 supérieure à 90 %.

- 3. b), d), e)**

La corticothérapie IV ne se discute pas et doit être immédiate (« a » faux); l'aminophylline IV n'apporte pas de bénéfice démontré et est source d'effets indésirables d'autant plus importants qu'il y a synergie avec les β_2 -stimulants (« c » faux). La nébulisation continue première est actuellement l'attitude la plus communément adoptée (b, d, e), l'association à une administration IV étant une option possible mais qui n'a pas fait la preuve d'une supériorité quelconque (d).

- 4. c)**

a) Le chiffre retenu (arbitrairement) pour ce relais est 300 L/min.

b) La place des anticholinergiques dans le traitement de l'asthme aigu grave est discutée. Ils peuvent éventuellement être utilisés à la phase aiguë en plus des β_2 -stimulants, mais les bénéfices cliniques de cette addition ne sont pas complètement démontrés.

c) Dans certains cas, la kinésithérapie peut contribuer à une meilleure clairance des sécrétions particulièrement visqueuses de l'asthme et contribuer à lever de petits troubles de ventilation. Elle doit être menée en milieu spécialisé et par des kinésithérapeutes très expérimentés.

d) Au contraire, elle est absolument contre-indiquée car compliquant la gestion des corticoïdes et exposant à des complications plus fréquentes et plus graves.

e) Un relais par voie orale (par exemple *Cortancyl* 1 mg/kg) est indispensable, suivi d'une décroissance plus ou moins rapide selon la sévérité de l'asthme et la réponse à la corticothérapie. Le relais de la corticothérapie orale à la corticothérapie inhalée intervient en général entre 2 et 4 semaines.

- 5. a), d), e)**

Chez les patients ventilés plus de 48 h, la mortalité oscille entre 15 et 50 % selon les séries; la morbidité est importante, respiratoire (pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopathie nosocomiale) mais également générale (risque élevé de pathologie thromboembolique du fait de la stase veineuse satellite des fortes pressions intrathoraciques; fréquence élevée des myopathies aiguës; synergie délétère corticoïdes/curares, etc.).

b) Au contraire, il est nécessaire d'assurer une hydratation correcte et des apports hydriques importants sont

indiqués; l'adrénaline est une thérapeutique dangereuse (troubles du rythme), dont l'efficacité est probable dans certains cas (importante composante d'œdème muqueux dans l'augmentation des résistances bronchiques) mais pas totalement validée.

- c) Au contraire, cette normalisation impose l'utilisation de grands volumes pour la ventilation, ce qui induit distension thoracique et instabilité hémodynamique. Actuellement, une stratégie dite « permissive » est adoptée, dans laquelle les objectifs de la ventilation sont d'assurer une oxygénation satisfaisante tout en minimisant la distension thoracique. L'hypercapnie, sans dommage lorsqu'elle n'est pas d'installation brutale, est tolérée.
- d) Le danger vient du fait du risque majeur de collapsus de reventilation, parfois suffisamment sévère pour entraîner un arrêt cardiaque. En dehors de l'extrême urgence (coma, arrêt cardiocirculatoire), l'intubation d'un asthmatique grave doit être préparée (oxygénation préalable, bonnes conditions matérielles, remplissage préalable, utilisation préférentielle d'anesthésiques non vasodilatateurs pour l'induction de type étomidate ou kétamine).
- e) Étant donné les risques associés à l'assistance ventilatoire dans ce contexte, il ne saurait être question de la décider chez un patient sans critère d'extrême gravité uniquement sur des signes biologiques; il faut en particulier essayer de se donner le temps d'évaluer un traitement médicamenteux maximal avant de prendre une décision. La dynamique de l'évolution sous traitement (réponse A) est plus importante que l'état clinique à un instant donné.

6.

- Le formotérol est sous-dosé (une gélule matin et soir).
- La bécloéthasone est sous-dosée (indication claire à une forte dose, 250 µg 2 bouffées matin et soir).
- L'Atrovent est inutile et source de mauvaise observance globale du traitement de par la multiplication des prises médicamenteuses.
- L'antibiothérapie ne doit en aucun cas être systématique en cas d'aggravation de l'asthme, et ne repose de toute façon pas sur des céphalosporines de troisième génération; en cas de surinfection bronchique ou d'infection ORL patente, l'utilisation d'amoxicilline surtout, d'association amoxicilline-acide clavulanique parfois, ou d'autres antibiotiques (macrolides, cotrimoxazole, etc.) peut être justifiée, mais il n'est pas licite de laisser au patient la décision de mise en route.

Cas n° 2 : asthme chronique. Une femme de 31 ans consulte au service des urgences. Celle-ci s'est réveillée dans la nuit en toussant et éprouvant d'importantes difficultés à respirer. La patiente est enceinte depuis 4 mois et ne subit aucun traitement médicamenteux.

À l'interrogatoire, la patiente précise qu'elle présente des antécédents asthmatiques dans sa famille mais qu'elle n'a personnellement jamais fait de crises.

L'examen clinique révèle un freinage respiratoire léger mais notable, des sibilances expiratoires manifestes et une distension thoracique faible. Sa pression artérielle est de 115/82 mmHg et la fréquence cardiaque est de 110 batt./min.

Une première crise d'asthme est diagnostiquée.

QUESTIONS

1. Quel type de thérapeutique antiasthmatique peut être prescrit?

- a) Aucune.
- b) La théophylline forme à libération prolongée en première intention.
- c) Le salbutamol car il ne passe pas la barrière placentaire.
- d) Le cromoglycate de sodium seul.
- e) Un β₂-mimétique inhalé à la demande.

Un traitement par le salbutamol en aérosol-doseur à raison de 1 à 2 bouffées de 100 µg en cas de crise, renouvelable une fois si besoin 10 min plus tard s'est montré efficace. Trois mois plus tard, la patiente se présente à la pharmacie. Elle est inquiète car les crises initialement rares (3/mois environ) et cédant d'emblée au traitement par le salbutamol sont de plus en plus fréquentes (environ 2/semaine) en particulier la nuit et nécessitent systématiquement de renouveler les 2 bouffées d'aérosol-doseur après une crise.

2. Quelle attitude devez-vous adopter vis-à-vis de la patiente? Quels conseils donner?

La patiente reconsulte. Son état s'est effectivement aggravé.

3. Quelle thérapeutique doit être mise en place?

- a) Les concentrations plasmatiques de salbutamol doivent être déterminées afin d'ajuster la posologie.
- b) Le salbutamol doit obligatoirement être utilisé de façon régulière pour une imprégnation continue.
- c) Une thérapeutique par les corticoïdes inhalés doit être associée au β₂-mimétique.
- d) Le salbutamol doit être arrêté et remplacé par la terbutaline.
- e) Le kétotifène *per os* à la demande peut être ajouté au traitement.

Du fait de l'aggravation de l'asthme, la thérapeutique est modifiée par le médecin et comporte budésonide 200 µg/dose (1 bouffée matin, midi et soir) + salbutamol aérosol-doseur (1 à 2 bouffées de 100 µg en cas de crise, renouvelable une fois si besoin 10 min plus tard). Le traitement se révèle efficace mais la patiente se plaint de tremblements et de mycoses buccales.

4. La ou lesquelles de ces affirmations est ou sont-elles exacte(s) ?

- a) Les tremblements sont dus au corticoïde.
 - b) Les mycoses buccales peuvent être prévenues par le rinçage de la bouche systématiquement après l'utilisation du corticoïde par voie inhalée.
 - c) Les mycoses buccales peuvent être prévenues par l'utilisation d'une chambre d'inhalation pour l'administration des β_2 -mimétiques.
 - d) Le budésonide ne devrait pas être prescrit chez cette femme enceinte.
 - e) Le salbutamol pourrait être remplacé par un autre β_2 -mimétique.
- La patiente a été équilibrée jusqu'à l'accouchement par cette association salbutamol-budésonide.

5. Au moment de l'accouchement :

- a) Le salbutamol doit être arrêté.
- b) Le budésonide doit être arrêté, environ une semaine avant l'accouchement.
- c) La prednisone ou la prednisolone doivent être administrées par voie orale à raison de 1 mg/kg à l'admission en salle de travail puis 20 mg/jour pendant 5 jours.
- d) 100 mg d'hydrocortisone sont administrés par voie IM à l'admission en salle de travail, puis 100 mg toutes les 8 heures pendant 24 heures.
- e) Une anesthésie péridurale est pratiquée.

RÉPONSES**1. e)**

- a) La thérapeutique antiasthmatique de la femme enceinte ne doit pas différer réellement de celle de la femme asthmatique en dehors de la grossesse. L'abstention thérapeutique et donc un asthme mal contrôlé sont plus dangereux pour la mère et l'enfant que les risques d'une thérapeutique antiasthmatique.
- b) La théophylline est utilisable chez la femme enceinte car elle n'est pas tératogène, malgré un passage transplacentaire important. Toutefois, compte tenu de la pharmacocinétique complexe et très variable de cet antiasthmatique, il est préférable de ne pas l'utiliser en première intention.
- c) Le salbutamol est tout à fait indiqué chez la femme enceinte mais il passe la barrière placentaire.
- d) Les cromones sont sans danger chez la femme enceinte mais ils ne sont pas recommandés seuls pour une première crise d'asthme.
- e) Dans le cas d'une mise en place d'un traitement de fond dans l'asthme de niveau intermittent, les β_2 -mimétiques à courte durée d'action sont recommandés en inhalation à la demande. Toutefois, de plus en plus, les β_2 -mimétiques à longue durée d'action sont utilisés de façon régulière pour une imprégnation continue. Il n'est cependant pas recommandé d'utiliser ces derniers au cours de la grossesse, s'agissant de médicaments récents dont les effets sur le fœtus humain restent méconnus.

2.

- Toute aggravation ou augmentation du nombre de crises doit toujours faire penser à l'éventuelle survenue d'un asthme aigu grave. De plus, l'aggravation d'un asthme chez une femme enceinte peut avoir des répercussions sur l'enfant. Il est donc impératif de reconsulter pour réévaluer le traitement et le modifier si nécessaire.
- En cas d'inefficacité de traitement, il faut toujours contrôler l'observance. Toutefois, c'est plus souvent la mauvaise utilisation de l'aérosol-doseur qui est impliquée dans l'inefficacité des traitements antiasthmatiques par inhalation. Il est donc important de rappeler à la patiente les différentes étapes pour la bonne utilisation d'une aérosol-doseur.

3. c)

- a) Le suivi thérapeutique par détermination des concentrations plasmatiques ne présente pas d'intérêt avec les β_2 -mimétiques car il existe une très grande variabilité de réponse pharmacodynamique pour une concentration plasmatique donnée.
L'adaptation de posologie se fait selon l'efficacité et la tolérance.
- b) Le salbutamol peut être utilisé, soit à la demande en cas de crise, soit de façon continue pour une imprégnation mais dans ce dernier cas, l'observance est mauvaise.
- c) Compte tenu du nombre de crises (passé de 3 crises par mois à 2 crises par semaine), la gravité de l'asthme est de niveau « Persistant léger » et une thérapeutique par les corticoïdes inhalés à faible dose est recommandée (bétaméthasone, bécloéthasone, flunisolide ou budésonide de 500 à 1 000 μ g/jour). Les corticoïdes traversent la barrière placentaire.
- d) Le remplacement d'un β_2 -mimétique par un autre n'a pas d'intérêt car l'inefficacité est croisée.
- e) Le kétotifène peut être prescrit en association dans l'asthme persistant léger mais il est utilisé *per os* en prophylaxie (à raison de 1 à 2 mg/jour) et non à la demande.

4. b), e)

- a) Les tremblements sont causés par le β_2 -mimétique. Cet effet indésirable, très fréquent, est dû à la stimulation des récepteurs β_2 au niveau des muscles squelettiques. En cas de survenue, il faut si possible diminuer la posologie ou changer de β_2 -mimétique.
- b) Les mycoses (candidoses) oropharyngées sont très fréquentes en cas d'utilisation de corticoïdes par voie inhalée. Elles sont dues aux dépôts de corticoïdes et à l'immunodépression locale qui s'en suit au niveau de l'oropharynx. Le rinçage buccal doit être systématique après utilisation d'un aérosol-doseur de corticoïde.
- c) Les β_2 -mimétiques ne sont pas responsables de mycoses oropharyngées. En revanche, l'utilisation de chambre d'inhalation pour l'administration des corticoïdes en cas de mycoses oropharyngées dues à

- ces médicaments est fortement recommandée car le rinçage buccal seul ne suffit pas toujours à les prévenir.
- d)** Pour le budésonide, les expérimentations animales ont montré un effet tératogène variable selon les espèces. Par prudence et absence de données humaines, ce médicament ne doit pas être prescrit dans le premier trimestre de la grossesse. Dans ce cas précis, il s'agit du troisième trimestre de la grossesse et le budésonide peut donc être prescrit.
 - e)** Si le remplacement d'un β_2 -mimétique par un autre ne présente pas d'intérêt en cas d'inefficacité, il peut être intéressant en cas d'effet indésirable comme les tremblements car les effets indésirables ne sont pas croisés.
- 5. d)** L'accouchement peut être asthmogène du fait de l'effort fourni.
 - a)** Le traitement par le β_2 -mimétique doit être poursuivi et fait avant la salle de travail sous forme inhalée (aérosol-doseur, poudre pour inhalation ou nébulisation).
 - b)** Le traitement habituel par le corticoïde inhalé ne doit pas être interrompu.
 - c), d)** L'hydrocortisone par voie IM peut éventuellement être utilisée à faibles doses. Elle doit être préférée aux autres corticoïdes injectables du fait de sa rapidité d'action.
 - e)** L'anesthésie péridurale est contre-indiquée chez la femme asthmatique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANDEM. — Recommandations et références médicales – Asthme : critères de gravité, aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Concours Med.*, 1996, 118, supplément au n° 41, 1-17.
- ANAES. — *Éducation thérapeutique du patient asthmatique; adulte et adolescent*. Juin 2001.
- ANAES. — *Éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique*. Juin 2002.
- ANAES. — *Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents*. Septembre 2004.
- AFSSAPS. — *Thesaurus des interactions médicamenteuses*. Mise à jour avril 2006.
- BARNES P.J. — Inhaled glucocorticoids for asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332 (13), 868-875.
- BEVERIDGE R., GRUNFELD A., HOODER R., VERBEEK R. — Guidelines for the emergency management of asthma in adults. *Can. Med. Assoc. J.*, 1996, 155, 25-37.
- BIDAT E. — Asthme du nourrisson, fréquent mais d'évolution souvent favorable. *Rev. Prat.*, 1997, 387 (11), 29-32.
- BRAMAN S.S. — Drug treatment of asthma in the elderly. *Drugs*, 1996, 51 (3), 412-423.
- BURY T., KAYEMBE J.-M., RADERMECKER M.-F. — Asthme et β_2 -agonistes de longue durée d'action. *Med. Hyg.*, 1994, 52, 1640-1642.
- DE BLAY F. — Asthme de l'adulte. *Rev. Prat.*, 2002, 52, 1017-1031.
- DELACOURT C., MAHAUT B., SCHEIMANN P. — L'asthme de l'enfant. *Impact Médecin hebdo*, 1995, 276.
- DEVILLIER P. — Médicaments antiasthmatiques. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 523-531.
- DIDIER A., TETU L. — Stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 1327-1343.
- DUGAS L., JEGOU M.-J., NAVARROT P., PELTIER M., ROLLAND B. — Asthme aigu grave : le bronchospasme suraigu, une urgence vitale méconnue. *La revue des SAMU*, 1994, 2, 58-64.
- FLORET D. — Crise d'asthme aigu grave chez l'enfant. *RBM*, 1994, 16 (5/6), 186-189.
- FOURNIER M. — Les β_2 -mimétiques d'action prolongée dans l'asthme. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 2253-2254.
- FREW A.J., HOLGATE S.T. — Clinical pharmacology of asthma. Implications for treatment. *Drugs*, 1993, 46 (5), 847-862.
- FREW A.J. — Clinical pharmacology of asthma. *Drugs*, 1993, 46 (5), 847-862.
- GATINEAU M., SIMIOWSKI T. — Asthme aigu grave. Diagnostic, Traitement d'urgence. *Impact Internat*, 1998, 9, 73-82.
- GODART P. — Asthme : physiopathologie, étiologie, diagnostic, évolution. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 1421-1431.
- HUBERT P., JOUVET P., CLOUP M. — Traitement de l'asthme aigu grave de l'enfant en unités de soins intensifs pédiatriques. *La revue des SAMU*, 1994, 1, 26-31.
- HUMBERT M., PHAM S., GARCIA G. — Étiologie de l'asthme. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 517-521.
- JEBRAK G., FOURNIER M. — Quand hospitaliser un patient asthmatique. *Rev. Prat.*, 1996, 10, 17-19.
- LIPWORTH B. — Treatment of acute asthma. *Lancet*, 1997, 350, s18-23.
- NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. — *Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention*. NHLBI, Bethesda, 1995, publication n° 95-3659, 69-117.
- NELSON H.S. — β -adrenergic bronchodilators. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 (8), 499-505.
- NELSON H.S., SPECTOR S.L., WHITSETT T.L., GEORGE R.B., DUREK J.H. — The bronchodilator response to inhalation of increasing doses of aerosolized albuterol. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 72, 371-375.
- PECQUET C. — Les aérosols dans le traitement de l'asthme. *Prescrire*, 1994, 14 (143), 481-490.
- PERRIN C., LEMOIGNE F., BLAIVE B. — Asthme aigu grave. Diagnostic et traitement d'urgence avec la posologie. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1143-1147.
- RABBAT A., LAABAN J.-P. — Asthme aigu grave. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 503-510.
- RICOME J.-L. — Accidents des médicaments de l'asthme, Théophylline et β_2 -mimétique. In : Ph Auzépy, G Manigand. *Accidents des médicaments*. Ellipses, Paris, 1990.
- ROQUIER-CHARLES D. — L'asthme de l'enfant. *Actualités Pharmaceutiques*, 1996, 343, 31-40.
- SALMERON S., BARD M., GODART P. — Asthme de l'adulte. In : Salmeron S., Duroux P., Valeyre D., *Le livre de l'interne pneumologie*, Collection Ç Médecine-Sciences È, Flammarion, Paris, 1997, 189-207.
- SAULNIER J.-L. — Médicaments et allaitement. *Dossier du CNIMH*, 1996, XVII, 5-6, 5-207.

PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

- SIMILOWSKI T. — Asthme Aigu Grave : quand ventiler ? Comment ventiler ? *Livre des résumés et conférences du 1^{er} Congrès unique de pneumologie de la Société de pneumologie de langue française.* fditions Margaux Orange, Paris, 1997.
- SLEIMAN C., MAL H., ROUÉ C., FOURNIER M., PARIENTE R. — L'asthme et son traitement au cours de la grossesse. *Presse Med.*, 1995, 24 (20), 953-957.
- STRUNK R., BLOOMBERG G. — Omalizumab for asthma. *New Engl. J. Med.*, 2006, 354, 2689-2695.
- TABACHNICK E., LEVINSON H. — Infantile bronchial asthma. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 1981, 67, 339-347.
- TABURET A.M., SCHMIDT B. — Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin. Pharmacokinet.*, 1994, 26 (5), 396-418.
- TATTERSFIELD A., KNOX A., BRITTON J., HALL I. — Asthma. *Lancet*, 2002, 360, 1313-1322.
- VALDES L., CRETIN C. — L'asthe, un enjeu de santé publique. Améliorer la santé et la qualité de vie des malades. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 1281-1282.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	596
Définition	596
Physiopathologie	596
L'hématose	596
La ventilation	596
Le contrôle nerveux de la ventilation	597
Mécanismes et Étiologies	598
Rappel clinique	598
Insuffisances respiratoires chroniques obstructives	598
Insuffisances respiratoires restrictives	599
Traitements de l'insuffisance respiratoire	600
Médicaments	600
Traitements substitutifs	602
Critères de choix thérapeutique	604
traitement des BPCO stables	604
Sevrage tabagique	604
Traitement de l'hypersécrétion bronchique ...	606
Bronchodilatateurs	606
Corticoïdes inhalés	607
Analeptiques respiratoires	607
Prévention des épisodes infectieux	607
Réhabilitation respiratoire	607
Oxygénothérapie	608
Ventilation non invasive	608
Traitement chirurgical des emphysèmes	608
traitement des exacerbations des BPCO	608
Définition	608
Critères de gravité	609
Traitement des autres insuffisances respiratoires	610
Insuffisances respiratoires par atteinte pariétale (cyphoscoliose, déformations thoraciques, myopathie)	610
Insuffisances respiratoires sur séquelles pleurales	610
Fibroses pulmonaires	610
Optimisation thérapeutique	610
Optimisation posologique	610
Posologie et plans de prises	610
Optimisation de l'administration	612
Apport de nicotine	612
Prévention de l'iatropathologie	612
Prévention des risques majeurs	612
Prévention des effets indésirables	612
Conseils au patient	613
Oxygénothérapie de longue durée	613
Modalités de prise en charge à domicile	613
CE QU'IL FAUT RETENIR	614
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	615
Références bibliographiques	617

30

Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique

Bertrand Gourdier

*Praticien hospitalier, pharmacien, CHU de Reims,
professeur de pharmacie clinique,
faculté de pharmacie de Reims, France*

François Lebargy

*professeur, département des maladies respiratoires
et allergiques, CHU de Reims, France*

Nous remercions

Rémy Contreras

*Interne en pharmacie,
département pharmaceutique
CHU de Besançon, France,
pour la relecture de ce chapitre.*

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITION

L'insuffisance respiratoire chronique est définie par l'incapacité du système respiratoire à assurer les échanges gazeux (et donc l'oxygénation des tissus) au repos ou à l'effort.

Pour le praticien, le diagnostic s'appuie sur deux critères simples : la dyspnée d'effort ou de repos et l'hypoxémie (diminution de la pression partielle en oxygène du sang artériel) témoignant de l'altération des échanges gazeux (Similowski, 2001).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'appareil respiratoire a comme principale fonction de permettre les échanges gazeux (O_2 et CO_2) entre l'atmosphère et l'organisme. Trois grands processus physiologiques sont nécessaires pour assurer cette fonction : l'hématose, la ventilation qui assure le renouvellement des gaz alvéolaires et le contrôle nerveux de la respiration.

L'hématose

L'hématose est l'ensemble des phénomènes physiologiques permettant l'oxygénation du sang au niveau pulmonaire.

L'oxygène contenu dans l'air inspiré chemine dans les voies aériennes (bronches, bronchioles) et atteint les alvéoles pulmonaires. Il diffuse à travers la membrane séparant les alvéoles et les capillaires pulmonaires (figure 30.1a) et se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges (figure 30.1b). Il est ensuite transporté vers les tissus où il est utilisé comme source d'énergie.

Le gaz carbonique, produit du métabolisme tissulaire, emprunte le trajet inverse. Dissous dans le plasma et les globules rouges, il diffuse vers l'alvéole pulmonaire avant d'être éliminé dans l'air expiré.

Chez le sujet jeune sain, la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant donne les valeurs suivantes : $PaO_2 = 90-100$ mmHg, $PaCO_2 = 38-40$ mmHg et $pH = 7,38-7,40$.

En pathologie, plusieurs mécanismes peuvent conduire à un trouble de l'hématose avec pour conséquences :

- une hypoxémie et une insuffisance respiratoire chronique ;
- une réduction de la surface d'échange, soit par destruction des alvéoles pulmonaires et des petits vaisseaux contingents (emphysème pulmonaire), soit par obstruction des vaisseaux pulmonaires (séquelles d'embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire primitive) ;
- une inégalité de rapport ventilation – perfusion : certains territoires pulmonaires sont correctement perfusés mais mal ventilés en raison de l'obstruction des bronchioles. Il en résulte un mélange de sang oxygéné provenant des territoires perfusés-ventilés et de sang veineux non oxygéné provenant des territoires perfusés et mal ventilés (figure 30.2). Ce mécanisme semble prédominant au cours des bronchopneumopathies chroniques obstructives ;
- un épaississement de la membrane alvéolo-capillaire par déposition anormale de fibres de collagène (fibroses pulmonaires diffuses primitives ou secondaires).

La ventilation

La ventilation est l'ensemble des phénomènes mécaniques responsables des variations de pressions intrathoraciques capables de générer les débits aériens dans les voies aériennes.

Elle met en jeu les muscles respiratoires : à l'état physiologique, l'inspiration est active. La contraction du diaphragme, principal muscle inspiratoire, provoque une diminution des pressions intrapleurales et intra-alvéolaires générant un flux aérien de la bouche vers les alvéoles pulmonaires (figure 30.3a). L'expiration est passive par relâchement des muscles inspiratoires. Le gradient de pression et le flux aérien s'inversent (figure 30.3b).

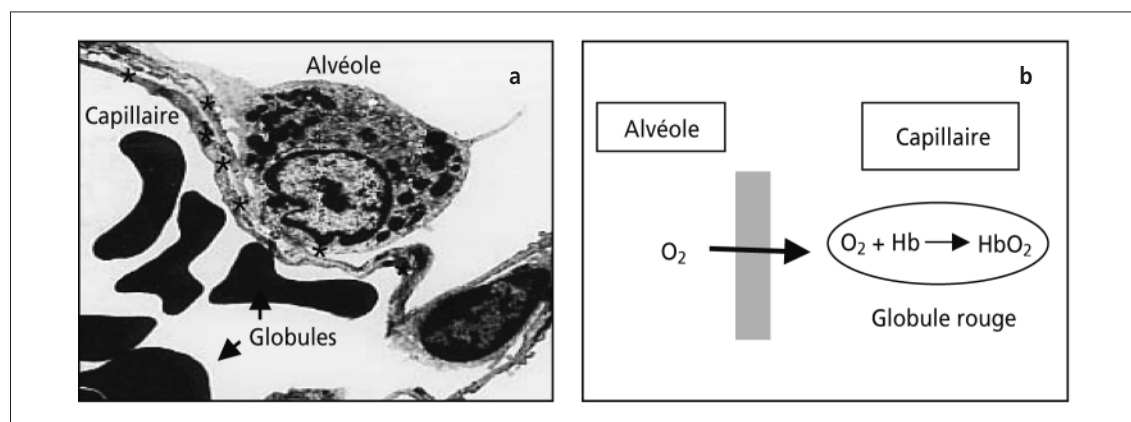


Figure 30.1. Schéma de l'hématose. (a) Vue en microscopie électronique de l'interface alvéolo-capillaire, siège des échanges gazeux. Les astérisques signalent la membrane alvéolo-capillaire. (b) Schéma de la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine du globule rouge.

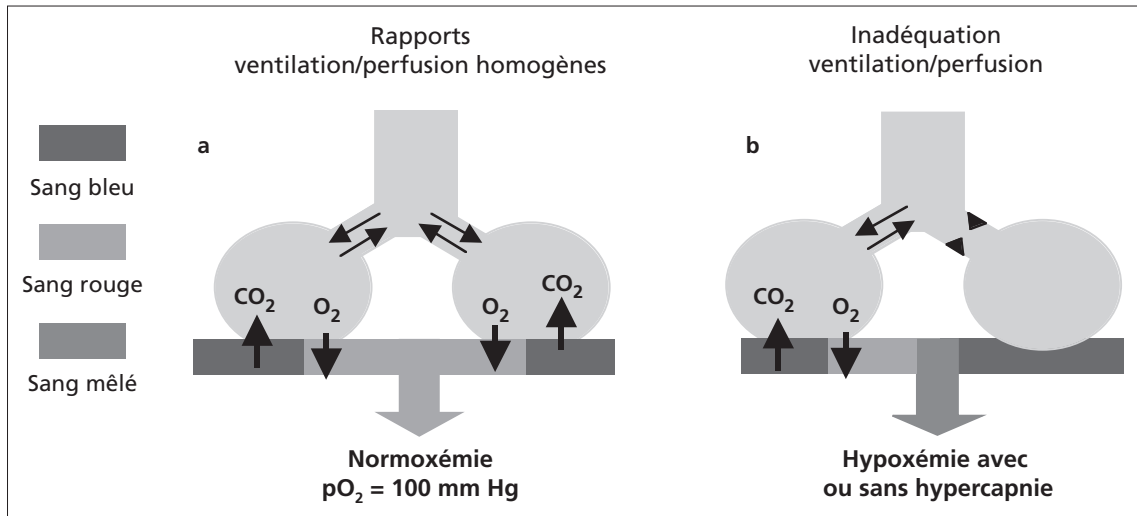


Figure 30.2. Mécanisme de l'hypoxémie par inégalité de rapport ventilation-perfusion. (a) Le sang des capillaires (sang bleu) s'enrichit en oxygène (sang rouge) lorsqu'il circule dans les territoires correctement ventilés. (b) Le sang circulant dans les territoires mal ventilés reste désaturé et se mélange au sang oxygéné provenant des territoires adjacents ventilés-perfusés. Il en résulte un sang mêlé désaturé et une hypoxémie.

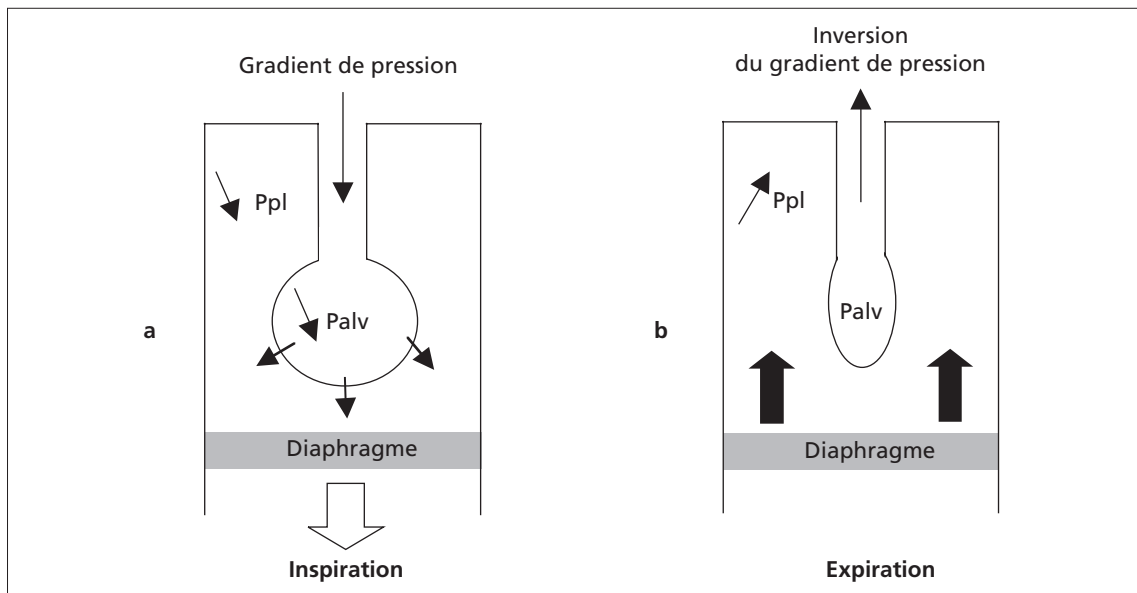


Figure 30.3. Schéma d'un modèle uni-alvéolaire de la ventilation. (a) L'inspiration est active : La contraction du diaphragme entraîne une diminution des pressions intrapleurales (Ppl) et intra-alvéolaires (Palv). Il en résulte un gradient de pression entre l'atmosphère (la bouche) et l'alvéole générant un flux inspiratoire. (b) L'expiration est passive : relâchement du diaphragme.

En pathologie, certaines insuffisances respiratoires sont liées à des altérations de la mécanique ventilatoire :

- déformations thoraciques : cyphoscolioses, séquelles de thoracoplastie ou de chirurgie délabrante ;
- atteinte des muscles respiratoires (séquelles de polio-myélite, neuropathies, myopathies).

Le contrôle nerveux de la ventilation

Les centres nerveux contrôlant la ventilation sont situés dans le bulbe et la protubérance. Ils fonctionnent comme de véritables oscillateurs organisés en réseaux capables de créer un rythme respiratoire régulier faisant alterner un temps inspiratoire et un temps expiratoire. Ils sont régulés

par l'intermédiaire de chémorécepteurs (récepteurs centraux sensibles au pH et au CO₂ et récepteurs périphériques situés dans le glomus carotidien, sensibles à l'hypoxémie). En pathologie, certaines hypoventilations alvéolaires sont liées à la faillite du contrôle nerveux de la ventilation.

MÉCANISMES ET ÉTIOLOGIES

On distingue les insuffisances respiratoires dont le mécanisme initial est une perturbation des échanges gazeux et les insuffisances respiratoires dues principalement à une altération de la fonction pompe du système thoraco-pulmonaire (tableau 30.1).

L'exploration de la fonction respiratoire est une étape importante du diagnostic. Elle permet de classer les insuffisances respiratoires en trois catégories : obstructive, restrictive et mixte (tableau 30.2).

RAPPEL CLINIQUE

La présentation clinique et l'évolution de la maladie varient selon les causes et les mécanismes de l'insuffisance respiratoire chronique (Robert, 2001).

Insuffisances respiratoires chroniques obstructives

Ce sont les plus fréquentes. Leur présentation clinique et leur évolution sont stéréotypées.

► Dyspnée

La dyspnée est l'élément séméiologique constant du tableau clinique. La dyspnée est définie comme une perception douloureuse de la respiration.

Au stade initial, la dyspnée n'apparaît que pour des efforts importants. Elle fait suite à un long passé de toux, d'expectoration muqueuse et d'épisodes de surinfection bronchique. L'aggravation se fait progressivement sur plusieurs années, la dyspnée survenant pour des efforts moindres puis minimes (déplacements, toilette, parole).

À un stade avancé de l'insuffisance respiratoire, le patient présente une dyspnée de repos. Il existe une bonne corrélation entre l'intensité de la dyspnée et la gravité de l'insuffisance respiratoire conduisant le clinicien à utiliser des échelles de dyspnée telles que l'échelle CEE (tableau 30.3).

Tableau 30.1. Classification des insuffisances respiratoires chroniques en fonction des mécanismes et des étiologies.

IRC associée à une anomalie des échanges gazeux	IRC liée à une anomalie de la fonction pompe du système thoraco-pulmonaire
Shunts anatomiques – shunts intracardiaques – fistules artério-veineuses pulmonaires Inégalités rapports ventilation perfusion – BPCO – pneumopathies infiltrantes (fibroses pulmonaires) – maladies vasculaires pulmonaires (cœur pulmonaire chronique, hypertension artérielle pulmonaire) Trouble de diffusion	Maladies du système nerveux central – accidents vasculaires cérébraux – tumeurs intracrâniennes – hypoventilation centrale – traumatisme médullaire cervical Maladies neuromusculaires : – maladies neurologiques (sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaques, Guillain Barré) – myopathies (dégénératives, inflammatoires, métaboliques) Déformations thoraco-vertébrales : – cyphoscoliose – chirurgie délabrant le thorax – obésité majeure Maladies des voies aériennes et du poumon – BPCO sévère – bronchectasies, mucoviscidose – Atteintes pleurales : pachypleurites

Tableau 30.2. Classification des insuffisances respiratoires chroniques en fonction de la fonction respiratoire.

Insuffisance respiratoire chronique obstructive	Insuffisance respiratoire chronique restrictive	Insuffisance respiratoire chronique mixte
– Bronchopneumopathies chroniques obstructives – Bronchite chronique – Emphysèmes – Asthme vieilli	– Maladies neuromusculaires – Déformations thoraco-vertébrales – Atteintes pleurales	– Séquelles tuberculeuses – Silicose

Tableau 30.3. Les différents stades de la dyspnée.

Stade 0	Absence de dyspnée quel que soit l'effort fourni
Stade 1	Dyspnée à l'effort physique important
Stade 2	Dyspnée à la montée d'un étage ou d'une marche en côte à allure normale
Stade 3	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
Stade 4	Dyspnée à la marche sur terrain plat à son propre rythme
Stade 5	Dyspnée au moindre effort de la vie courante

► Autres signes

La cyanose. — C'est une coloration bleutée des muqueuses et des téguments. Elle traduit un taux d'hémoglobine réduite (désaturée) dans le sang artériel supérieur à 5 g/100 mL. Elle survient à un stade avancé de la maladie ou apparaît lors des exacerbations de l'insuffisance respiratoire.

Les modifications ventilatoires. — Elles s'observent essentiellement dans les formes sévères des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Elles sont caractérisées par :

- une distension thoracique par augmentation du diamètre antéropostérieur du thorax (déformation thoracique en « tonneau ») ;
- un allongement du temps expiratoire de la respiration avec pincement des lèvres pour générer une contre pression dans les voies aériennes servant à lutter contre le collapsus expiratoire des bronches ;
- la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (sterno-cléido-mastoïdiens, intercostaux).

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est la conséquence d'une vasoconstriction des artères pulmonaires induite par l'hypoxémie chronique. Elle se traduit par une

turgescence des veines jugulaires, une tachycardie, un éclat de B2 (second bruit du cœur) au foyer pulmonaire et un souffle d'insuffisance tricuspidienne.

► Stades de sévérité de la BPCO

(SPLF, 2003)

Le stade de sévérité de la BPCO (tableau 30.4) est défini en fonction des valeurs obtenues lors des tests de spirométrie et des signes cliniques associés.

Le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) permet de distinguer les troubles respiratoires d'origine restrictive (VEMS/CV normal) ou obstructive (VEMS/CV abaissé).

Un rapport VEMS/CV inférieur à 70 %, après administration de bronchodilatateurs, confirme l'existence d'un syndrome obstructif incomplètement réversible.

► Complications

Les exacerbations constituent la principale complication des BPCO. Elles sont définies comme des épisodes d'aggravation aiguë ou subaiguë de l'insuffisance respiratoire chronique. Elles peuvent conduire à une détresse respiratoire aiguë par épuisement des muscles respiratoires et mettre en jeu le pronostic vital. Les infections bronchiques sont responsables de la plupart de ces exacerbations.

Le retentissement de l'hypoxémie chronique conduit au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire avec pour conséquence l'insuffisance ventriculaire droite. Les poussées d'œdème des membres inférieurs, la tachycardie, la turgescence des jugulaires et l'hépatomégalie en sont les principaux signes. L'HTAP peut être mesurée par échographie cardiaque ou par cathétérisme cardiaque droit.

Insuffisances respiratoires restrictives

► Les atteintes pariétales

Elles sont constituées par les cyphoscolioses idiopathiques et les maladies neuromusculaires.

Tableau 30.4. Classification de la BPCO en stades de gravité (SPLF, 2003).

Stade	Caractéristiques
0 : à risque	Symptômes chroniques : toux, expectorations VEMS/CV $\geq$ 70 %
I : BPCO peu sévère ou légère	VEMS/CV $<$ 70 % VEMS $\geq$ 80 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration)
II : BPCO moyennement sévère	VEMS/CV $<$ 70 % 30 % $\leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur prédite IIa : 50 % $\leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur prédite IIb : 30 % $\leq$ VEMS $<$ 50 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration, dyspnée)
III : BPCO sévère	VEMS/CV $<$ 70 % VEMS $<$ 30 % de la capacité prédite ou VEMS $<$ 50 % de la capacité prédite en présence de signes d'insuffisance respiratoire chronique (PaO ₂ $<$ 60 mmHg : 8 kPa) ou des signes cliniques satellites d'une hypertension artérielle pulmonaire

Les cyphoscolioses. — Lorsqu'elles sont sévères, elles peuvent se compliquer d'insuffisance respiratoire. Un certain nombre de critères permettent de prédire cette évolution avant même la survenue de ces complications :

- la précocité d'apparition de la scoliose (âge < 5 ans) ;
- la longueur de la déformation ;
- le siège : un siège haut situé, cervical ou dorsal haut est de plus mauvais pronostic ;
- l'importance de l'angulation ;
- une capacité vitale < 45 %.

La détérioration de l'état respiratoire se fait vers l'âge de 40-50 ans, soit par une décompensation respiratoire aiguë liée à un facteur déclenchant rompant l'équilibre, soit de façon progressive (majoration de la dyspnée, asthénie, somnolence diurne secondaire à des perturbations du sommeil). En l'absence de ventilation assistée, 80 % des patients décèdent dans les deux ans qui suivent l'apparition de l'hypoventilation alvéolaire et du cœur pulmonaire chronique.

Les maladies neuromusculaires. — Il peut s'agir de :

- Lésions spinales presque toujours de nature post-traumatique. Lorsqu'elles siègent au-dessus de C3, elles entraînent une paralysie respiratoire complète rendant le patient totalement dépendant de la ventilation artificielle sur trachéotomie. Les lésions de la moelle cervicale basse (entre C3 et C8) entraînent une quadriplégie mais l'activité du diaphragme et des scalènes persiste.
- Les maladies neuromusculaires diffuses sont très diverses. Elles regroupent les maladies dégénératives de la corne antérieure de la moelle (sclérose latérale amyotrophique en particulier) et les myopathies pour la plupart de nature génétique. Chaque étiologie imprime ses nuances au tableau clinique et évolutif :
 - la sclérose latérale amyotrophique est une maladie de l'adulte. Elle se traduit au début par une faiblesse musculaire. Les fasciculations et l'amyotrophie des muscles de la main et de la langue sont évocatrices. Ultérieurement, le déficit musculaire s'étend aux autres groupes musculaires. L'atteinte des muscles respiratoires conduit en quelques mois ou quelques années à une insuffisance respiratoire. L'atteinte des nerfs crâniens est responsable de troubles de déglutition à l'origine de fausses routes alimentaires précipitant les complications respiratoires.
 - les myopathies sont d'évolution plus insidieuse et débutent en général dans l'enfance. La plus fréquente est la dystrophie musculaire de Duchenne de

Boulogne. Elle atteint les enfants de sexe masculin. Les premiers signes apparaissent vers l'âge de 2 à 3 ans, la marche est perdue entre 10 et 12 ans et les troubles respiratoires surviennent à partir de l'âge de 12 ans. En l'absence de traitement, le décès par insuffisance respiratoire ou cardiaque survient vers l'âge de 20 ans.

► Les atteintes pleurales

Elles sont moins fréquentes actuellement. Elles correspondent à des séquelles étendues de pleurésies infectieuses ou d'hémithorax. L'épaississement et la rigidité de la plèvre entraînent une gêne à l'expansion pulmonaire lors de l'inspiration dont témoigne le syndrome restrictif identifié par les explorations fonctionnelles respiratoires.

► Les atteintes pulmonaires

Elles sont représentées par les fibroses pulmonaires. Selon l'étiologie incriminée, on distingue :

- les **fibroses secondaires** qui peuvent être d'origine iatrogène (traitement par amiodarone, antiseptique urinaire, chimiothérapies anticancéreuses ou radiothérapie) ou secondaires à une exposition professionnelle à l'amiante. Enfin certaines fibroses sont associées à des maladies de système (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, etc.) ;
- les **fibroses primitives ou idiopathiques sans cause identifiée** qui surviennent entre 50 et 60 ans, avec une prédominance masculine. Le premier symptôme est une toux sèche, quinteuse résistant au traitement. Progressivement, le tableau se complète par une dyspnée d'effort s'aggravant en quelques années. Le scanner thoracique permet d'affirmer le diagnostic en montrant une rétraction pulmonaire et un épaississement des espaces interstitiels. L'évolution se fait vers l'aggravation du syndrome restrictif et la majoration de l'hypoxémie d'effort puis de repos. La médiane de survie est en moyenne de 5 ans à partir du diagnostic.

TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

Médicaments

► Classification

Voir tableaux 30.5 à 30.8.

Tableau 30.5. Substituts nicotiniques.

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosage
complexe nicotine-béta-cyclodextrine	<i>Nicorette microtab</i>	Comprimés sublinguaux	2 mg de nicotine
nicotine bitartrate	<i>Nicotinell</i>	Comprimés sublinguaux	1 mg de nicotine
nicotine cationrésine carboxylate	<i>Niquitin sans sucre</i>	Comprimés sublinguaux	2 et 4 mg de nicotine

30. Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique

Tableau 30.5. Substituts nicotiniques. (Suite)

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosage
nicotine cationisée carboxylate	Nicorette sans sucre	Gomme à mâcher	2 et 4 mg de nicotine
	Niquitin sans sucre	Pastille	2 mg de nicotine
	Nicogum sans sucre		1,5 mg de nicotine
	Nicopass sans sucre		
nicotine polacriline	Nicotinell sans sucre	Gomme à mâcher	2 et 4 mg de nicotine
nicotine	Nicorette inhalateur	Cartouche pour inhalation buccale	10 mg
nicotine	Nicopatch	Dispositif transdermique	21 mg/24 h (52,5 mg de nicotine) 14 mg/24 h (35 mg de nicotine) 7 mg/24 h (17,5 mg de nicotine)
S (-) nicotine forme L	Nicorette dispositif transdermique	Dispositif transdermique	15 mg/16 h (24,9 mg S (-) nicotine forme L) 10 mg/16 h (16,6 mg de S (-) nicotine forme L) 5 mg/16 h (8,3 mg de S (-) nicotine forme L)
S (-) nicotine forme L	Nicotinell TTS	Dispositif transdermique	21 mg/24 h (52,5 mg S (-) nicotine forme L) 14 mg/24 h (35 mg de S (-) nicotine forme L) 7 mg/24 h (17,5 mg de S (-) nicotine forme L)
nicotine	Niquitin	Dispositif transdermique	21 mg/24 h (114 mg de nicotine) 14 mg/24 h (78 mg de nicotine) 7 mg/24 h (36 mg de nicotine)

Tableau 30.6. Antidépresseurs.

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosage
bupropion	Zyban LP	Comprimés	150 mg

Tableau 30.7. Bronchodilatateurs antiasthmatiques.

Bronchodilatateurs antiasthmatiques (voir chapitre sur le traitement de l'asthme)
- β2-mimétiques - atropiniques anticholinergiques - xanthines - associations (glucocorticoïdes et β2-mimétiques)

Tableau 30.8. Analeptiques respiratoires.

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosage
almitrine bismésilate	Vectarion	Comprimé Poudre pour perf IV	20 mg 15 mg

► Mécanismes d'action

• Nicotine

La nicotine possède à la fois des effets stimulants et dépresseurs et son arrêt brutal provoque des syndromes de type irritabilité, anxiété, dysphorie ou humeur dépressive, difficulté de concentration, agitation, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit ou gain de

poids. Ce syndrome de sevrage peut être soulagé par une thérapeutique de substitution par la nicotine.

• Bupropion

La structure chimique de cette molécule est proche des psychostimulants amphétaminiques. C'est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine.

• **Analeptiques respiratoires**

L'almitrine stimule les chémorécepteurs périphériques aortiques et carotidiens provoquant une augmentation de la SaO_2 et de la PaO_2 et une réduction de la PaCO_2 .

► **Pharmacocinétique**

• **Nicotine**

Dispositifs transdermiques

Absorption. — Le pic de concentration se situe entre 8 à 10 heures après l'application. La biodisponibilité varie de 75 à 90 %.

Les aires sous la courbe (0 à 24 heures) sont proportionnelles à la dose de nicotine délivrée par les différents patches.

Distribution. — La liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 5 %). Le volume de distribution se situe entre 1 et 3 L/kg. La nicotine traverse la barrière hémato-encéphalique, le placenta et se retrouve dans le lait maternel.

Métabolisme. — Il est essentiellement par voie hépatique.

Comprimés sublinguaux et gommes à mâcher

La biodisponibilité est de 30 % par voie sublinguale et la partie déglutit subit un premier passage hépatique.

Inhaleur

La biodisponibilité est de l'ordre de 50 %.

• **Bupropion**

Absorption. — Après administration orale d'un comprimé à libération prolongée, les concentrations maximales sont atteintes en 2,5 à 3 heures.

Distribution. — Le volume de distribution est important et la liaison aux protéines plasmatiques est de 84 %.

Métabolisme. — Le bupropion est métabolisé en trois métabolites actifs au niveau hépatique (l'hydroxybupropion est le métabolite principal). Ceux-ci sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs.

Élimination. — La voie principale d'élimination est la voie rénale avec une demi-vie d'élimination de 20 heures.

• **Almitrine**

Absorption. — Le pic plasmatique est obtenu en 3 heures après une prise orale avec une biodisponibilité de 85 %.

Distribution. — La liaison aux protéines plasmatiques est importante (99 %).

Métabolisme. — Le métabolisme est essentiellement hépatique sous forme inactive et l'élimination est principalement fécale.

Traitements substitutifs

► **Oxygénothérapie de longue durée (OLD)**

• **Généralités**

L'oxygénothérapie consiste à enrichir l'air inspiré en oxygène afin de corriger l'hypoxémie. Le bénéfice de l'OLD a été démontré et résumé dans le tableau 30.9 (Dautzenberg, 2001).

Tableau 30.9. Mécanismes d'action et effets bénéfiques de l'OLD chez les patients atteints de BPCO.

Mécanisme d'action : Améliore le transport de l'oxygène
Conséquences systémiques • Respiratoires : amélioration du périmètre de marche • Neurologiques : amélioration des troubles neuropsychiques (concentration, mémoire) • Cardiaques : – amélioration des troubles du rythme cardiaque pendant le sommeil – régression ou stabilisation de l'hypertension artérielle pulmonaire • Hématologiques : réduction de la polyglobulie
Conséquences générales – diminution de la fréquence des hospitalisations – amélioration de l'espérance de vie

• **Sources d'oxygène**

Il existe trois grandes sources d'oxygène : l'oxygène gazeux, le concentrateur et l'oxygène liquide (tableau 30.10).

Tableau 30.10. Présentation de l'oxygène gazeux.

Source d'oxygène	Présentation	Dosage
Oxygène gazeux	Obus fonte, aluminium ou matériaux composites	B 02 – 0,4 m ³ B 05 – 1 m ³ B 15 – 3 m ³

L'O₂ gazeux. — Il se présente sous forme de **bouteilles** (obus) de différentes contenances. Elles sont toujours peintes en blanc.

À la sortie des bouteilles, la pression du gaz est réduite par un **manodétendeur** à 3,5 bar environ. Le manodétendeur permet de vérifier la **pression à la sortie** de la bouteille. Lorsque celle-ci est pleine et ouverte, l'aiguille du manomètre indique 180 à 200 bar au fur et à mesure que la bouteille se vide, la pression baisse lentement. Un **débit** fixé sur le manodétendeur permet de régler et vérifier le débit d'O₂ suivant la prescription médicale.

Le renouvellement incessant des obus et leur stockage encombrant sont les principales limites d'utilisation de cette source d'oxygène. Seule source d'oxygène disponible jusque dans les années 1980, elle est actuellement attribuée en complément des autres sources d'oxygène, soit comme secours (obus de 3 m³) soit comme source pour la déambulation (0,4 ou 1 m³) dont le transport est assuré par un caddy ou une sacoche portée en bandoulière.

Les concentrateurs d'oxygène. — Ce sont des appareils électriques branchés sur le secteur qui fournissent un gaz enrichi en oxygène (à plus de 95 %) par adsorption de l'azote de l'air ambiant sur un tamis moléculaire de zéolithe. Il s'agit d'un système fiable, peu coûteux, d'utilisation simple. Les progrès techniques ont permis d'en réduire l'encombrement et le niveau sonore, faisant des concentrateurs la source d'oxygène privilégiée chez les patients nécessitant de faibles débits (< 5 L).

L'oxygène liquide. — Il peut être stocké sous forme liquide à basse température (-173°C) et sous faible pression (1,4 bar) dans des cuves cryogéniques dont la contenance est comprise entre 20 et 44 L. Ces cuves produisent des volumes d'oxygène gazeux très importants compris entre 16 et 20 m³ selon leur contenance. L'intérêt de cette source d'oxygène est double :

- elle permet de produire des volumes importants d'oxygène gazeux à partir d'un stock liquide de faible encombrement. Un renouvellement hebdomadaire est habituellement suffisant même lorsque le débit utilisé par le patient est élevé ;
- elle est particulièrement adaptée à la déambulation car le réservoir principal installé au domicile permet le remplissage d'un réservoir mobile de plus faible contenance (le stroller) que le patient utilise pour la déambulation avec une autonomie d'au moins 4 heures pour un débit de 3 L/min. Le stroller peut être rempli aussi souvent que le patient le souhaite.

Tableau 30.11. Autonomie (en heures)
des bouteilles d'oxygène (gazeux ou liquide)
en fonction du débit et de la source.

Débit (L/min)	1	1,5	2	2,5	3
Autonomie (O₂ gazeux)					
Obus 0,4 m ³ gazeux	6,5	4	3	2,5	2
Obus 1 m ³ gazeux	16,5	11	8	6,5	5,5
Obus 3 m ³ gazeux	50	33	25	20	18
Autonomie (O₂ liquide)					
Réservoir 1 L liquide	14	9	7	5,5	4,5
Réservoir 0,5 L liquide	7	4,5	3,5	2,5	2

Cette source d'oxygène est plus coûteuse que les concentrateurs et ses indications doivent être parfaitement justifiées soit par la nécessité d'un débit élevé, soit par le besoin d'une déambulation importante. Afin d'économiser l'O₂ en limitant son apport au temps inspiratoire, des économiseurs d'O₂ sont disponibles et sont intéressants en cas de forts débits d'O₂.

• Prothèses de raccordement

La délivrance de l'oxygène se fait par l'intermédiaire d'un système de raccordement placé entre la source et le patient. Il existe quatre sortes de prothèses de raccordement.

Les lunettes. — Elles sont constituées de deux petits tubes creux verticaux maintenus à l'entrée des orifices nasaux par l'intermédiaire soit de branches s'accrochant aux oreilles soit d'une boucle en plastique réglable par un nœud coulant. Un raccord de longueur variable (3 à 30 m) permet de relier la source d'oxygène aux lunettes. Le confort d'utilisation des lunettes explique la préférence des patients pour ce système.

La sonde nasale. — Elle est constituée par un tuyau creux, de petit diamètre, introduit dans une des narines sur une longueur équivalente à la distance séparant l'aile du nez du tragus de l'oreille homolatérale. La sonde est

ensuite fixée sur l'aile du nez par un adhésif. Elle peut être également introduite dans l'orifice de trachéotomie.

Le masque. — Il permet de délivrer des débits plus élevés grâce à un système Venturi. On les réserve habituellement aux situations d'insuffisance respiratoire aiguë.

Les cathéters transtrachéaux. — Ils sont rarement utilisés. Il s'agit de petits conduits souples introduits dans la trachée par voie transcutanée. Ils trouvent leur intérêt en cas de nécessité de débits élevés > 6 L/min.

► Ventilation à domicile (VAD)

• Généralités

La ventilation artificielle est une assistance mécanique partielle ou totale de la ventilation spontanée (Cuvelier, 2001 ; Muir, 1996). On distingue deux grands types de ventilation artificielle : la ventilation invasive (VI) sur sonde d'intubation trachéale principalement utilisée dans les services de réanimation pour traiter les insuffisances respiratoires aiguës et la ventilation non invasive (VNI) à l'aide d'un masque nasal ou facial employé pour le traitement des insuffisances respiratoires chroniques. Récemment, les indications de la VNI se sont étendues aux décompensations respiratoires aiguës des BPCO.

La ventilation à domicile s'adresse aux insuffisants respiratoires chroniques stables (en dehors des décompensations respiratoires aiguës) et fait appel essentiellement à la VNI et à un moindre degré à la ventilation invasive sur sonde de trachéotomie (BPCO d'origine neuromusculaire). Le maintien du patient dans son milieu familial et social constitue un avantage considérable de cette prise en charge.

• Mécanismes d'action de l'assistance ventilatoire

L'assistance ventilatoire exerce ses effets par différents mécanismes :

- augmentation de la ventilation alvéolaire ;
- mise au repos des muscles respiratoires ;
- amélioration du contrôle de la respiration en supprimant les altérations des échanges gazeux pendant la nuit.

• Modalités de l'assistance ventilatoire

La ventilation en pression positive (VPP) consiste à insuffler dans les voies aériennes un volume d'air enrichi ou non en oxygène. Ce type de ventilation a remplacé la ventilation en pression négative (VPN) dont le principe consiste à créer une dépression inspiratoire externe à l'aide d'une cuirasse ou d'une combinaison étanche capable de mobiliser un volume courant.

La ventilation à domicile est le plus souvent réalisée de manière intermittente (8 à 12 h/24). Cependant, certaines pathologies respiratoires graves nécessitent une ventilation continue justifiant l'attribution d'un appareil de secours et un équipement de batteries externes.

Différentes stratégies de ventilation peuvent être développées par les respirateurs actuels :

- la ventilation contrôlée en volume : le volume insufflé par la machine à chaque cycle est fixe. En cas de mode

contrôlé (VC), la fréquence des cycles respiratoires est prédéterminée, la ventilation étant totalement assurée par la machine. En cas de mode assisté-contrôlé (VAC) un nombre minimal de cycles respiratoires est prédéterminé mais le patient peut déclencher lui-même les cycles respiratoires supplémentaires, lui permettant d'augmenter la fréquence minimale préréglée. Ce type de ventilation trouve ses indications chez les sujets atteints de déficits neuromusculaires mais n'est plus utilisé chez les BPCO ;

- la ventilation contrôlée en pression : le ventilateur assure une pression d'insufflation fixe de l'ordre de 12 à 20 cmH₂O pendant un temps déterminé. Une fréquence respiratoire minimale est imposée mais des cycles d'insufflation supplémentaires peuvent être déclenchés. Le volume courant délivré dépend donc de la pression d'insufflation, du temps d'insufflation, des propriétés mécaniques thoraco-pulmonaires et des mouvements respiratoires des patients. Ce mode ventilatoire est utilisé comme une aide inspiratoire (AI) permettant de respecter la ventilation spontanée du patient, d'éviter les pressions d'insufflation trop élevées et enfin de compenser les fuites éventuelles au niveau de l'interface.

• Respirateurs

Les respirateurs utilisés au domicile des patients doivent concilier un certain nombre d'avantages (figure 30-4a) :

- ils doivent être légers et portatifs ;
- ils doivent être de faible encombrement ;
- ils doivent être simples à utiliser ;
- leurs programmes doivent pouvoir être verrouillés ;
- en cas de dépendance ventilatoire totale, un système de batteries doit pouvoir assurer un temps d'autonomie suffisant au respirateur.

• Interfaces

Les interfaces sont les systèmes de connexion entre le circuit du ventilateur et les voies aériennes du patient. Leur choix est capital car il va conditionner en partie l'efficacité de la ventilation et surtout le confort, la tolérance et donc l'observance. Schématiquement, on distingue quatre types d'interfaces :

- les masques industriels sont les plus utilisés (figure 30-4b). Il s'agit pour la plupart de masques nasaux constitués par une coque rigide, de forme triangulaire ou conique, en plastique transparent et par une jupe simple ou double en silicone qui assure l'étanchéité du masque avec le massif facial. Chaque type de masque présente différentes tailles permettant son adaptation en fonction de la morphologie médio-faciale. Les masques sont fixés par un harnais possédant 3, 4 ou 5 points d'attache. L'articulation du circuit de ventilation et du masque se fait par l'intermédiaire d'un connecteur pivotant occupant une position centrale sur la coque en plastique. Les masques faciaux ou naso-buccaux sont utilisés dans certains cas pour limiter les fuites, en particulier chez les patients dormant la bouche ouverte. Leur tolérance est moins bonne que celle des masques nasaux ;

- les masques nasaux moulés sur mesure possèdent un certain nombre d'avantages tels qu'une meilleure adaptation et un faible poids. Largement utilisés dans les débuts de la VNI, les progrès technologiques et la diversité des masques industriels ont réduit leur utilisation ;
- les pièces buccales sont essentiellement utilisées pour la ventilation des patients atteints de myopathie : ce sont des embouts plastiques coudés que le patient peut attraper et maintenir entre ses dents pour se ventiler en période d'éveil. Un système d'attache permet d'utiliser également ces pièces buccales pendant la nuit ;
- la trachéotomie est l'ouverture chirurgicale d'un orifice sur la face antérieure de la trachée par voie transcervicale. La trachée peut ainsi être canulée à l'aide d'un conduit coudé en plastique souple ou rigide appelé canule de trachéotomie permettant un accès direct aux voies aériennes sous-glottiques. La trachéotomie présente un certain nombre d'avantages. Elle réduit l'espace mort (fraction de la ventilation ne participant pas aux échanges gazeux) et améliore ainsi la ventilation alvéolaire. En court-circuitant le carrefour glottique, elle réduit la résistance des voies aériennes supérieures et diminue le travail des muscles respiratoires. Enfin, elle facilite l'aspiration des sécrétions trachéo-bronchiques. Il existe deux types de canules : les canules à ballonnet munies à leur extrémité distale d'un ballonnet gonflable à basse pression et les canules sans ballonnet. Le ballonnet permet d'assurer une ventilation étanche et d'éviter les fausses routes lors de la déglutition. La parole n'est possible que lorsque le ballonnet est dégonflé à condition d'obturer l'orifice de la canule avec le doigt ou à l'aide d'un obturateur. Les canules sans ballonnet sont plus simples d'utilisation. Elles permettent d'assurer une ventilation de bonne qualité malgré les fuites car le patient garde habituellement une ventilation spontanée surajoutée à la ventilation assistée.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT DES BPCO STABLES

Sevrage tabagique

Le sevrage tabagique constitue l'essentiel de la thérapeutique. C'est en effet la seule mesure permettant de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Il doit être systématiquement proposé au patient quel que soit le stade de gravité de la BPCO. Il repose sur :

- le **renforcement de la motivation** à l'arrêt du tabac lors des consultations successives ;
- la prescription de **substituts nicotiniques** :
 - les timbres : la posologie doit tenir compte du degré de la dépendance pharmacologique. Bien que la posologie standard recommandée dans l'AMM soit de 21 mg/j (1 timbre de 30 cm²), des posologies de



Figure 30.4. (a) Respirateur volumétrique. (b) Masque industriel.

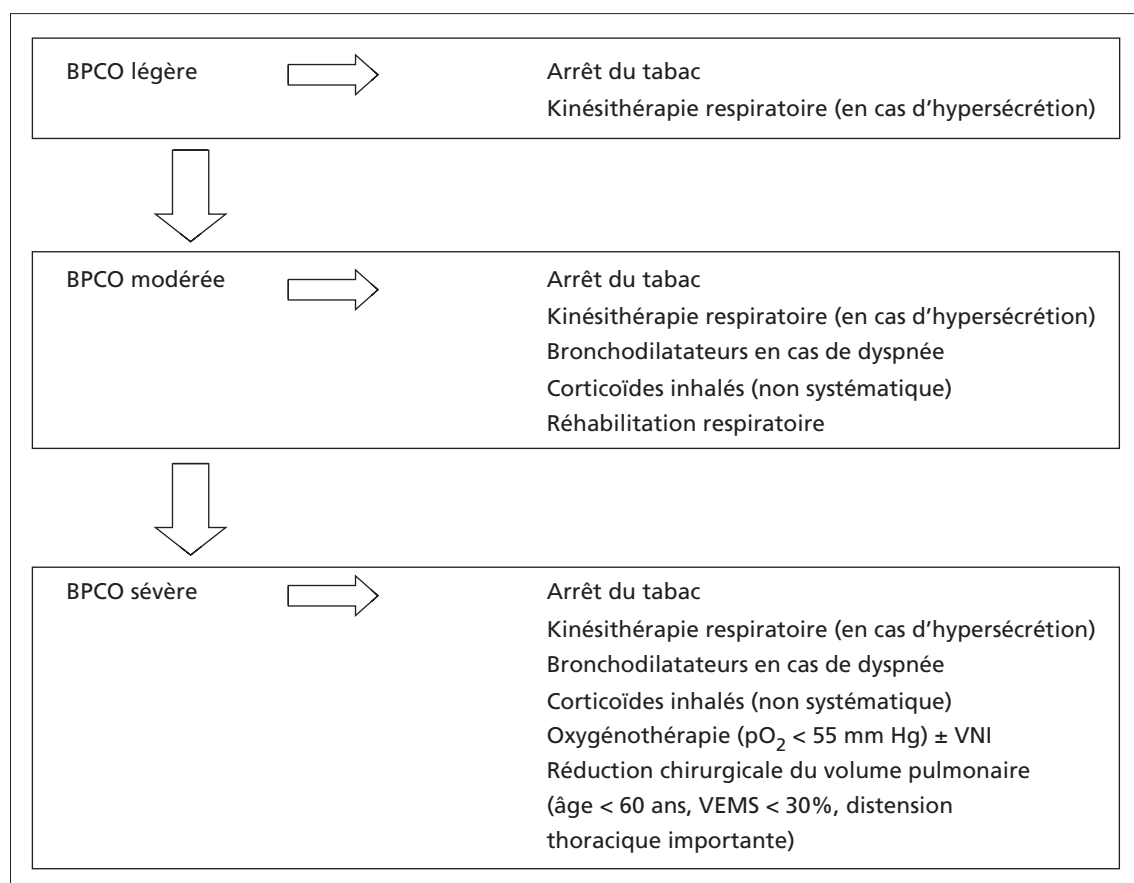


Figure 30.5. Stratégie thérapeutique des BPCO selon la gravité.

42 mg/j (2 timbres de 30 cm²) peuvent être nécessaires en cas de forte dépendance (score au questionnaire d'évaluation de la dépendance tabagique de Fagerström > 7). La durée du traitement est de 3 mois. Les posologies dégressives n'ont pas montré de supériorité par rapport à une posologie unique et un arrêt brutal,

- les gommes dosées à 2 ou 4 mg ou les tablettes sublinguales dosées à 2 mg peuvent être utilisées seules à condition d'être prescrites à la posologie minimum de 1 gomme ou 1 tablette/heure pour assurer une substitution correcte,
- l'association de dispositifs transdermiques et de gommes peut être proposée aux sujets ayant une dépendance forte. Les surdosages nicotiniques sont rares mais le dépassement des posologies justifie une surveillance médicale lors de l'instauration du traitement,
- l'inhalateur peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les dispositifs transdermiques. L'inhalateur est utilisé chaque fois que l'envie de fumer apparaît par la prise d'une bouffée de la même manière qu'avec une cigarette. Le nombre de cartouches à 10 mg de nicotine ne doit pas dépasser 12 par jour;
- le bupropion (Zyban) peut être prescrit en alternative ou en association aux substituts nicotiniques. La posologie est de 150 mg/j (1 comprimé/j) pendant la première semaine puis de 300 mg/j en 2 prises espacées de 8 heures. La durée de traitement ne doit pas dépasser 7 à 9 semaines.

L'arrêt du tabagisme doit être engagé au cours de la seconde semaine de traitement.

Dans tous les cas, la prise en charge du fumeur doit associer un renforcement motivationnel et des thérapies cognitives et comportementales pour aider à identifier et prévenir les situations à risque de fumer.

Traitement de l'hypersécrétion bronchique

► Fluidifiants bronchiques et mucorégulateurs

Ils sont parfois utilisés pour faciliter l'expectoration. Leur prescription doit cependant être prudente en raison des troubles digestifs qu'ils peuvent entraîner. De plus, ils peuvent augmenter le volume des sécrétions bronchiques et paradoxalement majorer l'obstruction bronchique dont la conséquence est l'augmentation du travail respiratoire.

► Antitussifs

Ils n'ont pas d'indication dans les BPCO. La toux doit être respectée et utilisée par les différentes techniques de kinésithérapie pour drainer l'hypersécrétion bronchique définissant la maladie.

Bronchodilatateurs

Ils constituent un traitement symptomatique très largement utilisé dans ce type d'affection.

Paradoxalement, leur utilisation n'entraîne qu'une faible réversibilité du trouble ventilatoire obstructif (variation du VEMS < 10 %). Néanmoins le bénéfice subjectif est fréquemment allégué par les patients et s'expliquerait par un effet de réduction de l'hyper-inflation pulmonaire.

Trois classes de médicaments peuvent être utilisées : les atropiniques anticholinergiques de synthèse, les β_2 -agonistes de courte ou de longue durée d'action et les xanthines. Les traitements inhalés de courte durée d'action (6 à 8 heures) peuvent être utilisés à la demande ou de façon régulière en aérosols doseurs (figure 30.6).

Les **atropiniques anticholinergiques de synthèse** ont un effet bronchodilatateur et réduisent les sécrétions bronchiques. Ils sont aussi efficaces que les β_2 -agonistes. Leur délai d'action est de 15 à 30 min et leur durée d'action est de 6 heures. La posologie moyenne est de 6 à 8 bouffées par jour. Ils peuvent être prescrits en première intention chez les patients ayant un trouble ventilatoire obstructif symptomatique ou en seconde intention en cas d'échec des β_2 -agonistes.

Le bromure de tiotropium, atropinique anticholinergique de synthèse à longue durée d'action, s'administre en une inhalation quotidienne.

Les **β_2 -agonistes de courte durée d'action** par voie inhalée sont utilisés à la demande ou de manière régulière pour réduire les accès de dyspnée de repos ou d'effort. Les posologies utilisées sont souvent importantes mais elles exposent à des effets indésirables (tachycardie) lorsqu'elles excèdent 6 à 8 bouffées par jour. Les β_2 -agonistes de longue durée d'action constituent une alternative intéressante qu'il s'agisse des formes inhalées ou des formes orales. Ils peuvent être prescrits en première intention chez les patients présentant un trouble ventilatoire obstructif symptomatique, *a fortiori* s'ils présentent une hyper-réactivité bronchique ou en seconde intention en cas d'échec des anticholinergiques de synthèse.

Les **associations β_2 -agonistes/atropiniques anticholinergiques de synthèse** sont indiquées en cas d'efficacité incomplète de l'une ou l'autre des deux classes de bronchodilatateurs. La posologie est de 6 à 8 bouffées par jour.

Les **méthylxanthines** à libération prolongée ont une faible activité bronchodilatatrice. Elles possèdent d'autres propriétés telles que l'augmentation de la clairance muco-ciliaire, le renforcement de la contractilité diaphragmatique, un effet diurétique ainsi qu'une action anti-inflammatoire récemment démontrée. Classiquement, elles sont prescrites à la posologie initiale de 10 mg/kg répartie en deux prises par 24 heures. L'adaptation posologique peut se faire sur la base de la concentration plasmatique de théophylline qui doit être comprise entre 5 et 15 mg/L (seuil toxique : 20 mg/L) ou sur des signes cliniques de surdosage (tachycardie, céphalées, tremblement, insomnie). En l'absence d'adaptation thérapeutique, des effets toxiques peuvent survenir : nausées, vomissements, troubles du rythme cardiaque, convulsions. Leur indication est retenue habituellement en cas de résultats insuffisants des traitements précédents.

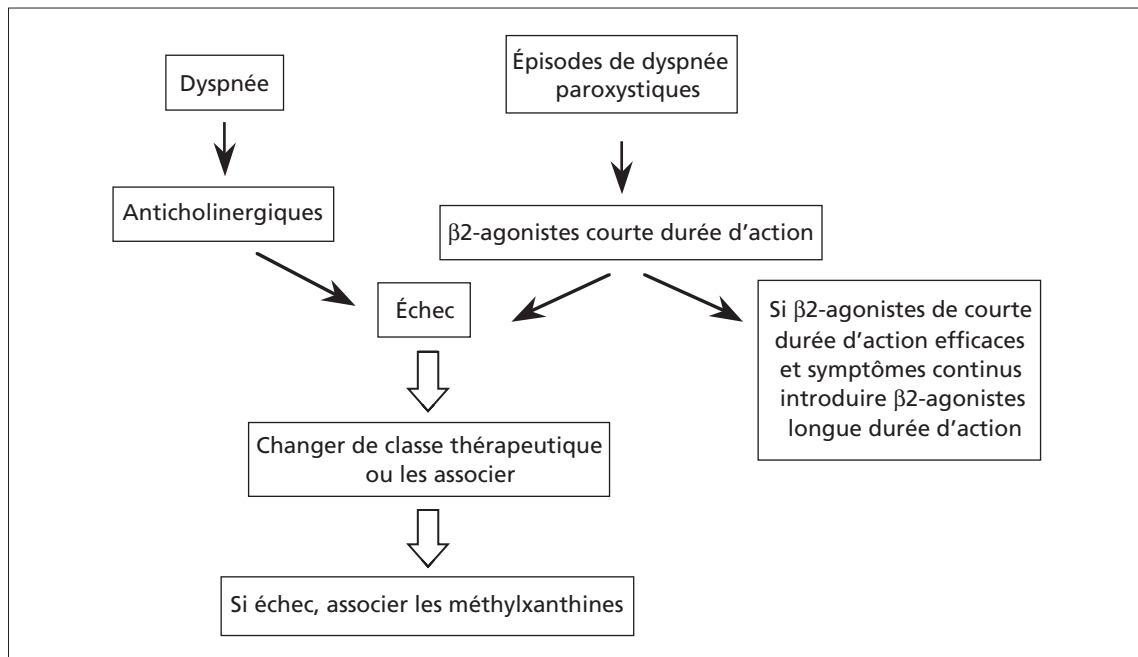


Figure 30.6. Diagramme décisionnel de la prescription des bronchodilatateurs dans les BPCO.

Corticoïdes inhalés

Si l'efficacité des corticoïdes inhalés est démontrée sans ambiguïté dans l'asthme, leur intérêt dans les BPCO reste discuté. En effet, les corticoïdes n'influencent pas la réaction inflammatoire impliquant les polynucléaires neutrophiles et le $\text{TNF}\alpha$ caractérisant l'inflammation bronchique des BPCO. De même, les traitements prolongés utilisant de fortes doses de corticoïdes inhalés ne paraissent pas freiner le déclin de la fonction respiratoire à long terme. Les corticoïdes oraux n'ont aucune place dans le traitement des BPCO en état stable. Leur usage prolongé expose à des complications sévères, en particulier à la survenue d'une myopathie cortisonique, facteur d'aggravation de l'insuffisance respiratoire.

Toutefois, 5 à 10 % des BPCO possèdent certains caractères de la maladie asthmatique dont témoigne l'hyper-réactivité bronchique et peuvent bénéficier d'un traitement par corticoïdes inhalés. Les posologies sont identiques à celles utilisées dans l'asthme.

Analeptiques respiratoires

Cette classe médicamenteuse est principalement représentée par le bismésilate d'almitrine. Chez les sujets répondeurs, l'almitrine augmente la PaO_2 en moyenne de 5 à 10 mmHg. Elle pourrait trouver une indication en cas d'hypoxémie comprise entre 59 et 60 mmHg, valeurs ne répondant pas encore aux indications de l'OLD. Néanmoins en l'absence d'étude démontrant un bénéfice sur la qualité et la durée de vie des patients, l'almitrine n'est pas recommandée en pratique courante.

Prévention des épisodes infectieux

Les vaccinations : le vaccin antigrippal est recommandé. Son efficacité dans la prévention de l'infection grippale permet d'éviter une décompensation respiratoire aiguë favorisée par un épisode grippal notamment en cas de BPCO sévère. Le vaccin antipneumococcique (*Pneumo23*) a montré son efficacité dans la prévention des pneumonies à pneumocoque avec bactériémies. Toutefois, son efficacité dans la prévention des surinfections bronchiques des BPCO n'est pas clairement établie.

Les immunomodulateurs peuvent trouver un intérêt dans la prévention des exacerbations des BPCO. Quelques études récentes semblent démontrer leur modeste efficacité.

Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire intègre dans un programme multidisciplinaire personnalisé différents types de prise en charge dont l'objectif commun est d'améliorer la perception et l'acceptation du handicap. La réhabilitation respiratoire comporte :

- une prise en charge psychosociale du patient et de son entourage justifiée par l'isolement et/ou la dépression engendrés par le handicap respiratoire ;
- l'éducation du patient et de son entourage pour améliorer les connaissances sur la BPCO, en particulier sur les signes d'exacerbation et les principes de l'adaptation thérapeutique en fonction des situations cliniques (automédication) ;
- un support nutritionnel ;

- une kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique indiquée en cas d'hypersecretion bronchique en état stable ainsi que lors des exacerbations. Le désencombrement par contrôle des flux expiratoires est préférable aux autres méthodes ;
- un réentraînement à l'exercice qui consiste à réaliser des efforts musculaires au seuil ventilatoire (en utilisant une bicyclette ergométrique, un tapis roulant ou un rameur) par séance de deux heures à raison de 3 séances par semaine pendant 7 semaines. Le réentraînement peut être réalisé chez les patients hypoxémiques au repos ou à l'effort avec une supplémentation en oxygène.

La réduction du nombre de jours d'hospitalisation, la diminution de consommation de soins, l'augmentation de la qualité de vie, la meilleure tolérance à l'effort, la réduction de la dyspnée sont les principaux résultats de la réhabilitation respiratoire. En revanche, elle n'améliore pas les paramètres fonctionnels respiratoires.

Oxygénothérapie

L'indication de l'oxygénothérapie est retenue lorsque la PaO_2 en air ambiant et au repos est < 55 mmHg et/ou la $\text{SaO}_2 < 90\%$ (figure 30.7). Cette indication peut être étendue aux hypoxémies comprises entre 55 et 60 mmHg si elles sont associées à des situations cliniques particulières telles qu'une polyglobulie ou une hypertension artérielle. En cas de désaturation à l'effort, une oxygénothérapie de déambulation peut être associée.

Ventilation non invasive

Les insuffisances respiratoires chroniques restrictives constituent les meilleures indications de la VNI (figure 30.7).

Les études longitudinales ont en effet montré que la VNI allonge la survie et améliore la qualité de vie chez les patients atteints de déformation thoracique, de séquelles de poliomyélite et de myopathies. Les résultats sont plus mitigés en cas de séquelles de tuberculose ou de fibrose pulmonaire. En pratique, la VNI est discutée dans trois circonstances :

- au décours d'un épisode de décompensation aiguë qui constitue le plus souvent un tournant évolutif de la maladie. C'est parfois dans ce contexte aigu que se décide la trachéotomie après une période plus ou moins longue de ventilation invasive ;
- en cas de dégradation progressive de l'état respiratoire. Le patient rapporte une majoration de sa dyspnée en quelques mois contemporaine d'une fatigue générale et de céphalées en rapport avec l'aggravation de l'hypoventilation alvéolaire. Les gazométries artérielles successives confirment l'aggravation de l'hypoxémie et l'augmentation de la PaCO_2 ;
- enfin, une VNI peut être décidée à un stade plus précoce en raison d'épisodes d'hypoventilation alvéolaire nocturne qui précède généralement la dégradation de la fonction respiratoire.

Le bénéfice de la VNI chez les sujets atteints de BPCO sévère est moins net que pour les insuffisances respiratoires chroniques restrictives pariétales ou neuromusculaires. Les indications de la ventilation non invasive chez les sujets atteints de BPCO sont tirées des échecs de l'oxygénothérapie de longue durée.

En pratique, elles sont retenues :

- à la suite d'épisodes de décompensation respiratoire itératifs malgré une oxygénothérapie bien conduite ;
- ou en cas d'aggravation progressive de l'hypoventilation alvéolaire (majoration de l'hypoxémie et de l'hypercapnie) sans cause identifiable, en particulier en cas de mauvaise tolérance clinique ou de retentissement biologique (acidose respiratoire).

Traitement chirurgical des emphysèmes

Certains emphysèmes peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical.

La résection-capitonage de bulles d'emphysème s'adresse aux emphysèmes bulleux dont les bulles sont volumineuses, bien individualisées et compressives.

La réduction de volume pulmonaire concerne les emphysèmes diffus sans bulles individualisables. Elle consiste à réaliser des résections multiples de toutes les zones emphysémateuses. Elle ne s'adresse qu'aux patients jeunes (< 60 ans) très distendus, ayant un handicap fonctionnel sévère.

La greffe pulmonaire (plus souvent transplantation monopulmonaire que bipulmonaire ou cardio-pulmonaire) est proposée aux patients jeunes ayant un emphysème diffus au stade terminal ne répondant pas aux indications de réduction de volume pulmonaire.

TRAITEMENT DES EXACERBATIONS DES BPCO

Définition

Les exacerbations des BPCO sont définies comme l'aggravation aiguë ou subaiguë de l'insuffisance respiratoire. Dans la majorité des cas elles sont déclenchées par des surinfections bronchiques.

Les critères cliniques d'exacerbation, définis par Anthonisen, associent au moins deux des trois critères suivants : majoration de la dyspnée, augmentation du volume de l'expectoration et purulence de l'expectoration.

Au plan biologique, les exacerbations s'accompagnent d'une diminution de la PaO_2 de plus de 10 mmHg par rapport à la valeur de base.

Les principaux germes responsables des surinfections bronchiques des BPCO sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*. L'antibiothérapie probabiliste doit être active sur ces germes. Les autres causes d'exacerbation sont plus rares : dysfonction ventriculaire gauche, prise de benzodiazépines, embolie pulmonaire, pneumothorax, etc.

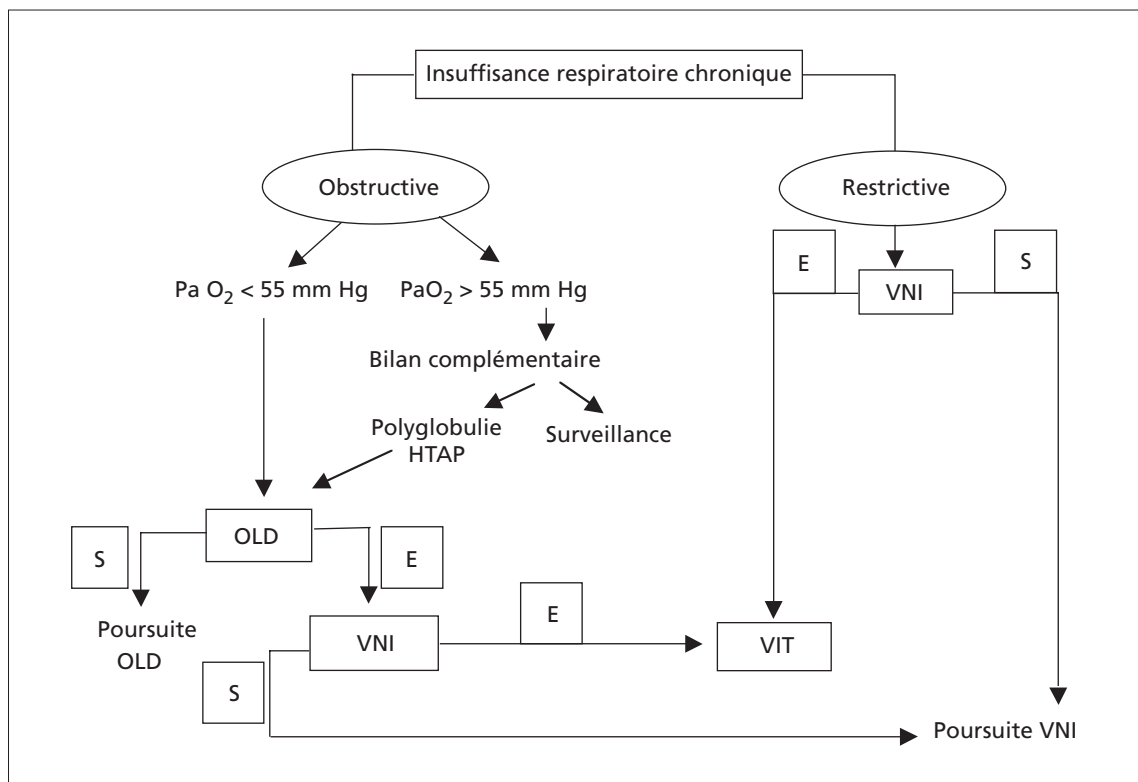


Figure 30.7. **Diagramme décisionnel du support instrumental de l'insuffisance respiratoire chronique.** OLD : oxgénothérapie de longue durée; VNI : ventilation non invasive, VIT : ventilation invasive sur trachéotomie, E : échec, S : succès, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

Critères de gravité

Les modalités de la prise en charge thérapeutique dépendent de la présence ou non de critères de mauvais pronostic qui sont :

- les signes de mauvaise tolérance :
 - fréquence respiratoire > 25/min,
 - tachycardie > 110/min, signes d'hypertension artérielle pulmonaire,
 - cyanose témoignant d'une hypoxémie profonde (< 60 mmHg),
 - troubles neuropsychiques témoignant d'une encéphalopathie liée à l'hypercapnie;
- les comorbidités associées :
 - insuffisance cardiaque,
 - diabète,
 - insuffisance rénale;
- l'absence de facteur déclenchant identifié;
- la non-disponibilité de l'entourage ou l'incompréhension des signes d'aggravation.

En l'absence de critères péjoratifs, le traitement des exacerbations peut être effectué en ambulatoire. Il comporte :

- la *majoration du traitement bronchodilatateur* en utilisant si nécessaire une chambre d'inhalation pour en

faciliter l'administration. Les posologies de β 2-agonistes de courte durée d'action ou d'anticholinergiques de synthèse en spray doseurs sont de 2 à 4 bouffées toutes les 4 à 6 heures. Une alternative possible consiste à délivrer les bronchodilatateurs en nébulisation à l'aide de nébuliseurs pneumatiques ou ultrasoniques à raison d'une nébulisation toutes les 4 à 6 heures (ipratropium : solution à 0,5 mg/2 mL, et/ou salbutamol ou terbutaline : solution à 5 mg/2 mL);

- le traitement antibiotique fait appel à :

- l'amoxicilline ou l'amoxicilline + acide clavulanique, justifié par la fréquence des infections à germes sécrétant des β -lactamases, à la posologie de 2 g/jour pendant 7 à 10 jours,
- en cas d'allergie à la pénicilline plusieurs alternatives sont possibles : les macrolides (érythromycine 2 à 3 g/j, roxythromycine 300 mg/j), pristinamycine (3 g/j) ou doxycycline (200 mg/j),
- en cas de forme sévère ou d'échec d'une première antibiothérapie, l'association d'amoxicilline + acide clavulanique et d'une fluoroquinolone (ofloxacin 200 mg $\times$ 2/j) pourra être envisagée. Une alternative possible réside dans la prescription des fluoroquinolones de troisième génération (lévofloxacine, moxifloxacine) en raison de leur spectre étendu sur le pneumocoque;

- la kinésithérapie : le drainage bronchique doit être renforcé durant la période d'exacerbation ;
- *les corticoïdes oraux* : en absence d'évolution rapidement favorable, le recours aux corticoïdes oraux est justifié par les études ayant démontré une amélioration plus rapide du VEMS et de la PaO₂ chez les patients traités par les corticoïdes. La posologie est de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone pendant 10 jours. La diminution progressive des doses n'est pas nécessaire, le traitement pouvant être arrêté brutalement ;
- les autres thérapeutiques :
 - les antitussifs sont formellement contre-indiqués,
 - les sédatifs sont déconseillés.

En présence de signes de gravité ou en cas d'aggravation secondaire, l'hospitalisation s'impose. Le traitement doit associer :

- *une oxygénothérapie* par sonde nasale à un débit permettant le maintien de la PaO₂ ≥ 60 mmHg ou la SaO₂ ≥ 90 % ;
- *les bronchodilatateurs* administrés par nébulisation associant un β₂-agoniste de courte durée d'action (salbutamol ou terbutaline) et un anticholinergique (ipratropium) à raison de 4 à 6 nébulisations par 24 heures ;
- *la mise en place d'une voie veineuse périphérique* permettant l'administration des médicaments ;
- *les antibiotiques* : amoxicilline + acide clavulanique administrés par voie intraveineuse à la posologie de 3 g/24 h ;
- *les corticoïdes injectables* : méthylprednisolone IV 0,5 à 1 mg/kg/j ;
- *le drainage bronchique* assuré par des séances pluri-quotidiennes voire en cas d'hypersécrétion bronchique importante par une aspiration trachéobronchique.

En cas d'évolution défavorable, une ventilation au masque nasal ou en cas d'échec une ventilation invasive après intubation trachéale seront envisagées.

TRAITEMENT DES AUTRES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES

Insuffisances respiratoires par atteinte pariétale (cyphoscoliose, déformations thoraciques, myopathie)

Il n'existe pas de traitement médicamenteux efficace. L'association à d'autres facteurs de comorbidité respiratoire doit être prévenue ou évitée (tabac, infections, etc.). En cas de cyphoscoliose importante ou évolutive, le traitement orthopédique peut éviter l'aggravation des lésions et doit être discuté par des équipes entraînées. Le traitement de l'insuffisance respiratoire repose en priorité sur la ventilation non invasive au masque (cyphoscolioses) ou sur trachéotomie (myopathies).

Insuffisances respiratoires sur séquelles pleurales

Les traitements sont essentiellement préventifs : kinésithérapie pleurale après hémithorax ou pleurésie infectieuse. En cas de pachypleurite constituée entraînant un retentissement fonctionnel sévère, une décortication pleurale chirurgicale doit être proposée précocement dans le but d'obtenir un résultat fonctionnel satisfaisant.

Le plus souvent les lésions pleurales sont associées à d'autres atteintes bronchiques, vasculaires, parenchymateuses faisant préférer les traitements d'assistance respiratoire au traitement chirurgical.

Fibroses pulmonaires

Le traitement médical est peu efficace. Les corticoïdes oraux à la dose d'attaque de 1 mg/kg/j pendant 2 mois puis à doses dégressives pendant 6-12 mois ne sont efficaces que dans seulement 10 % des cas. Les autres traitements (immunosuppresseurs, colchicine, etc.) associés ou non aux corticoïdes n'ont pas démontré leur supériorité. L'oxygénothérapie de longue durée est la seule mesure thérapeutique apportant un bénéfice au patient. Les débits sont souvent élevés (6 à 8 L/min) justifiant l'attribution d'oxygène liquide d'autant que la désaturation à l'effort souvent très marquée nécessite une oxygénothérapie de déambulation.

Les formes très évoluées peuvent bénéficier d'une transplantation pulmonaire.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie et plans de prises

► Apport de nicotine

Voir tableau 30.12.

► Bupropion

La posologie est adaptée selon l'âge et le terrain :

- adulte > 18 ans : débiter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac. La posologie initiale est de 150 mg/jour pendant les 6 premiers jours puis de 300 mg/jour en deux prises quotidiennes espacées d'au moins 8 heures ;
- sujet âgé : la posologie recommandée est de 150 mg/jour en une prise ;
- insuffisant hépatique léger à modéré : la posologie est de 150 mg/jour en une prise ;
- insuffisant rénal : la posologie est de 150 mg/jour en une prise.

Tableau 30.12. Posologies de la nicotine dans le sevrage tabagique.

Nom de commercialisation	Forme galénique	Posologie
<i>Nicorette microtab</i>	Comprimés sublinguaux	Adulte > 18 ans : 1 cp./prise toutes les 1 à 2 h ; max. 8 à 12 cp./jour Chez le sujet de forte dépendance : 2 cp./prise ; max. 16 à 24 cp./jour Puis réduction progressive du nombre quotidien de cp.
<i>Nicotinell</i>	Comprimés sublinguaux	Adulte faiblement et moyennement dépendant > 18 ans : 1 cp./prise toutes les 1 à 2 h ; max. 30 cp./j
<i>Niquitin sans sucre</i>	Comprimés sublinguaux	Adulte faiblement et moyennement dépendant > 18 ans : cp. à 2 mg Adulte fortement dépendant : cp. à 4 mg
<i>Nicorette sans sucre</i> <i>Niquitin sans sucre</i> <i>Nicogum sans sucre</i> <i>Nicopass sans sucre</i>	Gomme à mâcher Gomme à mâcher Gomme à mâcher Pastille	Adulte > 15 ans : 1 gomme à 2 ou à 4 mg quand besoin de fumer (en moyenne 10 gommes à 2 mg par jour sans dépasser 30)
<i>Nicorette inhalateur</i>	Cartouche pour inhalation buccale	Adulte > 15 ans Monothérapie : 6 à 12 cartouches par jour Association possible avec dispositif transdermique
<i>Nicopatch</i> <i>Nicorette dispositif transdermique</i> <i>Nicotinell TTS</i> <i>Niquitin</i>	Dispositif transdermique Dispositif transdermique Dispositif transdermique Dispositif transdermique	<i>Gros fumeurs (> 20 cigarettes/j) :</i> semaines 1 à 4 : dispositif libérant 21 mg de nicotine/24 h semaines 5 à 8 : dispositif libérant 14 mg de nicotine/24 h semaines 9 à 12 : dispositif libérant 7 mg de nicotine/24 h <i>Fumeurs moyens (< 20 cigarettes/j) :</i> semaines 1 à 4 : dispositif libérant 14 mg de nicotine/24 h semaines 5 à 8 : dispositif libérant 14 mg de nicotine/24 h semaines 9 à 12 : dispositif libérant 7 mg de nicotine/24 h Durée maximale de traitement : 3 mois

► Almitrine

La posologie courante est de 50 à 100 mg/jour, répartis en deux prises pendant les principaux repas. Le traitement peut être séquentiel (3 mois d'attaque et 2 mois d'arrêt). La posologie peut être adaptée en fonction des désordres gazométriques (jusque 3 à 4 comprimés par jour) et du poids du malade (poids < 50 kg : 50 mg/j). L'almitrine peut être administrée conjointement à une oxygénothérapie.

► Oxygénothérapie de longue durée

Le débit d'oxygène est déterminé de manière empirique en se basant sur l'intensité de l'hypoxémie, la ventilation minute du patient et le degré d'hypercapnie.

Les épreuves courtes (de l'ordre de 30 min) d'administration d'O₂ permettent de déterminer le débit nécessaire pour élever la PaO₂ à un niveau compris entre 65 et 70 mmHg ou la SaO₂ ≥ 92 %. Généralement les débits sont de l'ordre de 1 à 3 L/min et n'entraînent pas d'élévation importante de la capnie.

Certaines situations cliniques telles que les troubles de l'hématose au cours du sommeil ou les variations importantes de la capnie sous oxygène justifient la réalisation d'épreuves d'administration d'O₂ de longue durée (24 h) avec oxymétrie nocturne (mesure continue de la SaO₂ durant le sommeil).

Enfin, les débits d'oxygène nécessaires à la déambulation sont déterminés lors d'une épreuve de marche de 6 min avec enregistrement de la SaO₂ dont la valeur doit rester ≥ 90 %.

• Surveillance

En dehors des exacerbations, un contrôle des gaz du sang doit être effectué en moyenne deux fois par an.

• Indications

Le débit est adapté au type et à la sévérité de l'insuffisance respiratoire. Il doit permettre de restaurer une PO₂ > 60 mmHg et/ou une SaO₂ > 90 %. Les débits utilisés dans le traitement des BPCO varient entre 1 et 3 L/min. L'hypercapnie n'est pas une contre-indication à l'oxygénothérapie mais justifie une vérification de la bonne tolérance clinique et des valeurs des gaz du sang sur une période d'au moins 15 heures.

Une durée minimum de 16 heures/jour est recommandée. En effet, les études longitudinales ont montré que seules les durées d'oxygénothérapie > 12 heures/jour permettaient de réduire l'hématocrite, la pression artérielle pulmonaire et d'allonger la survie des patients ayant une insuffisance respiratoire chronique obstructive. Il est donc indispensable de « couvrir » la nuit et de compléter la durée d'oxygénothérapie par des plages durant la journée y compris lors de la déambulation.

La principale contre-indication est la poursuite du tabagisme actif. En effet, le bénéfice du traitement n'est pas démontré chez le fumeur dont la fonction respiratoire continue à se détériorer. De plus, la poursuite du tabagisme expose au risque d'explosion et/ou de brûlure des voies aériennes.

Le choix de la source d'oxygène dépend du débit d'oxygène nécessaire au repos et des possibilités de déambulation des patients :

- pour les faibles débits (< 5 L/min) et une faible déambulation (déambulation < 1 h/jour), la source d'oxygène est en général un concentrateur. C'est le système le plus économique et le plus simple d'utilisation ;
- en cas de débits élevés (> 5 L/min) ou de déambulation importante, il est préférable de proposer au patient une cuve d'oxygène liquide à condition que les règles de sécurité d'installation et d'utilisation soient respectées.

L'oxygène gazeux (en obus) est réservé à la déambulation ou comme source d'oxygène de secours.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Apport de nicotine

Les comprimés sublinguaux sont placés sous la langue où ils se dissolvent lentement en 30 min.

Les gommes sont mâchées pendant 30 min en évitant de déglutir la salive.

Les systèmes transdermiques sont appliqués le matin, sur une zone saine, glabre et sèche (partie supérieure du bras, région sous-claviculaire, tronc, etc.). Le système est gardé 24 h. Après avoir ôté le dispositif, il est souhaitable de nettoyer la peau à l'alcool. Il est également recommandé de changer chaque jour le point d'application.

Les cartouches imprégnées de nicotine sont placées dans un dispositif d'aspiration qui permet au patient de prendre une bouffée de la même manière qu'avec une cigarette.

En cas de grossesse, le risque des substituts nicotiniques est incertain (pas de données) et il n'est pas supérieur à une exposition à la nicotine des cigarettes.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Apport de nicotine

L'apport de nicotine est principalement contre-indiqué chez les patients présentant des risques cardiaques (infarctus du myocarde récent, angor instable, troubles du rythme sévère, etc.). Les dispositifs transdermiques sont par ailleurs contre-indiqués en cas de certaines affections cutanées.

► Bupropion

Le bupropion est contre-indiqué chez les patients présentant certains troubles neurologiques et psychiatriques. Il est également contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

Il existe des interactions médicamenteuses par inhibition ou induction enzymatique. L'arrêt du tabac peut induire

une augmentation de la concentration plasmatique de certains médicaments à marge thérapeutique étroite (théophylline, tacrine, clozapine) par diminution de l'activité de l'isoenzyme CYP1A2. L'association aux dispositifs transdermiques à la nicotine est possible en surveillant la pression artérielle.

► Almitrine

L'almitrine est contre-indiquée en cas d'affection hépatique sévère, de grossesse et d'allaitement.

► Ventilation non invasive

La surveillance médicale des patients bénéficiant d'une ventilation non invasive est réalisée deux fois par an chez les patients stables pour permettre d'évaluer la bonne tolérance et vérifier l'efficacité du traitement. Les signes d'intolérance les plus fréquemment rapportés sont l'irritation cutanée voire l'excoriation de l'arête nasale liées au frottement du masque nasal, les conjonctivites en rapport avec les fuites d'air par les bords supérieurs du masque et les troubles digestifs à type de hoquet, d'éruptions et d'aérophagie en rapport avec la déglutition de l'air insufflé. La mesure des gaz du sang avant et après ventilation permet d'adapter les paramètres de ventilation afin de corriger au mieux l'hypoventilation alvéolaire.

En cas de trachéotomie, l'éducation du patient et de son entourage est indispensable. Le patient doit savoir réaliser lui-même les aspirations des sécrétions bronchiques et le nettoyage et le change de la canule de trachéotomie. Le pourtour de l'orifice de trachéotomie doit être nettoyé chaque jour à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'une solution de chlorhexidine (*Hibidil*), rincée à l'eau stérile et séchée. L'introduction de la canule de trachéotomie dans l'orifice de trachéotomie peut être facilitée par l'enduit de l'extrémité distale de la canule par un gel lubrifiant.

Prévention des effets indésirables

► Nicotine

Les effets indésirables systémiques sont similaires pour les deux voies d'administration : exacerbation des symptômes d'œsophagite et de gastrite, vasoconstriction périphérique, tachycardie et élévation de la pression artérielle veineuse (prudence chez les patients angineux ou ayant présenté des affections coronariennes et/ou artérielles).

Pour les dispositifs transdermiques, les effets indésirables cutanés (érythème, prurit au point d'application, sensation de brûlure) régressent après retrait du système.

► Bupropion

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, l'insomnie, la sécheresse de la bouche. Le risque de convulsion est dose-dépendant et la posologie de 300 mg/jour ne doit pas être dépassée. Un risque de pharmacodépendance est possible et fait l'objet d'un programme de surveillance.

► **Almitrine**

Amaigrissement, troubles neurologiques (neuropathies périphériques, troubles du sommeil), troubles digestifs (nausées, brûlures épigastriques, troubles du transit) peuvent être observés.

CONSEILS AU PATIENT

Oxygénothérapie de longue durée

Pour les bouteilles :

- pour ouvrir ou fermer une bouteille, ne jamais se placer face à la sortie du robinet ; se placer du côté opposé au manodétendeur (derrière la bouteille et en retrait) ;
- le patient ne doit jamais déplacer ses grosses bouteilles tout seul en raison d'un risque d'accident si la bouteille tombe sur le manodétendeur ;
- ne pas placer les bouteilles à proximité d'une source de chaleur (dans une cuisine, près d'une cheminée, etc.) ;
- faire installer les bouteilles de façon à éviter leur basculement (les attacher, les caler ou les faire poser sur un support) ;
- le tuyau doit être assez long pour ne pas entraîner une chute de la bouteille lors des déplacements du patient.

Pour le manodétendeur :

- se laver les mains avec du savon avant de manipuler le manodétendeur et la bouteille afin d'éviter que les mains ne soient grasses ;

- vérifiez l'état et la position du joint sur le raccord du manodétendeur ;
- le manodétendeur doit être vissé à fond, mais sans forcer (ne jamais utiliser d'outil pour effectuer le serrage, ne jamais utiliser de graisses) ;
- après utilisation, le robinet de la bouteille doit être fermé et il faut vérifier à l'aide du manomètre que la pression chute. Ne jamais fermer la bouteille en manœuvrant uniquement le bouton de réglage de débit.

MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE À DOMICILE

Il existe deux systèmes de prise en charge à domicile : le secteur associatif à but non lucratif et le secteur commercial. Le secteur associatif est constitué par une vingtaine d'associations régionales fédérées dans l'ANTADIR (Association fédérative nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire chronique). Les prestataires ont pour missions l'installation à domicile de l'appareillage d'assistance respiratoire et sa maintenance au long cours, l'éducation du malade à l'utilisation du matériel, la visite à domicile d'infirmiers et de techniciens pour juger de la bonne tolérance et de l'observance du traitement, l'aide aux malades pour les difficultés de la vie quotidienne.

La prescription d'une oxygénothérapie de longue durée et d'une ventilation nécessite une demande d'entente préalable remplie par le médecin prescripteur.

CE QU'IL FAUT RETENIR

L'insuffisance respiratoire chronique est l'incapacité de système respiratoire à assurer les échanges gazeux au repos et à l'effort et le diagnostic repose sur la dyspnée d'effort ou de repos et l'hypoxémie.

Il existe trois grandes catégories d'insuffisances respiratoires : BPCO obstructives caractérisées par une dyspnée, une cyanose, des modifications ventilatoires et une hypertension artérielle pulmonaire, BPCO respiratoires restrictives (atteintes pariétales [déformations thoraco-vertébrales], maladies neuromusculaires, pleurales [pachypleurites] et pulmonaires [fibroses]) et BPCO mixtes (séquelles tuberculeuses et silicose).

Critères de choix thérapeutiques

Les traitements consistent à corriger l'hypoxémie par apport d'oxygène (OLD) sous forme gazeuse (obus d'oxygène, concentrateurs) ou liquide. Une assistance mécanique (ventilation à domicile, VAD) partielle ou totale de la ventilation spontanée est également possible dans les BPCO stables et améliore la ventilation alvéolaire et le contrôle de la respiration. La ventilation artificielle peut être invasive (sonde d'intubation trachéale) ou non invasive (masque nasal ou facial).

Le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique repose également sur le traitement de la cause principale de cette pathologie : les BPCO. L'essentiel de cette thérapeutique est le sevrage tabagique qui consiste en la prescription de substituts nicotiniques (timbres, gommes), d'antidépresseur (bupropion) et d'une prise en charge de la motivation du patient. Les autres traitements des BPCO : fluidifiants bronchiques sont parfois utilisés, les antitussifs ne doivent pas être prescrits, les bronchodilatateurs sont largement utilisés, les corticoïdes inhalés sont discutés, les analeptiques respiratoires non recommandés, une prévention des épisodes infectieux est recommandée. La réhabilitation respiratoire, l'oxygénothérapie, la ventilation non

invasive (VNI), le traitement chirurgical des emphysèmes complètent le traitement des BPCO. En cas d'exacerbation des BPCO (aggravation aiguë ou subaiguë de l'insuffisance respiratoire) souvent déclenchée par des surinfections bronchiques, le traitement consiste à majorer le traitement bronchodilatateur, à instaurer une antibiothérapie, mettre en place une kinésithérapie.

Optimisation posologique

Oxygénothérapie de longue durée. — Le débit est adapté au type et à la sévérité de l'insuffisance respiratoire : en général de 0,5 à 3 L/min. La durée recommandée est de 16 h par jour. La contre-indication principale est la poursuite du tabagisme. Le choix de la source d'oxygène dépend du débit d'oxygène nécessaire au repos et des possibilités de déambulation du patient.

Sevrage tabagique. — Étant donné que celui-ci constitue l'essentiel de la thérapeutique, l'utilisation de substituts nicotiniques doit être accompagnée d'un renforcement de la motivation à l'arrêt du tabac. La durée optimale du traitement est de 3 mois (à posologie constante ou dégressive). En cas de forte dépendance, une association timbres/gommes peut être proposée. De même, le bupropion peut être prescrit en alternative ou en association avec les substituts nicotiniques en surveillant la pression artérielle.

Prévention de l'iatro-pathologie

L'apport de nicotine est contre-indiqué chez les patients à risques cardiaques. Le bupropion est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles neurologiques et psychiatriques.

L'insuffisance respiratoire chronique est une pathologie nécessitant une prise en charge à domicile. Les associations sont regroupées au sein de l'ANTADIR.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. M. C., âgé de 50 ans consulte pour une dyspnée d'effort. Il exerce la profession de chef de chantier après avoir été pendant plus de 15 ans conducteur d'engins. Il n'existe pas d'exposition professionnelle à l'amiante ou à la silice. Il n'a aucun antécédent médical ni chirurgical. Il fume un paquet de cigarettes/jour avec un tabagisme cumulé estimé à 40 paquets-années.

Les symptômes sont apparus, il y a 3 à 4 ans. Cet essoufflement, survenant initialement pour des efforts importants s'est aggravé progressivement et limite aujourd'hui son activité professionnelle : il évite certaines tâches telles que le port de charges lourdes ou la montée d'escaliers. Il ne rapporte pas de crises dyspnéiques paroxystiques de repos mais décrit l'accentuation de la dyspnée au changement de température. Le diagnostic d'asthme a été évoqué et le patient a été mis sous un traitement par fluticasone *Diskus* : 2 mg/jour, salmétérol 50 µg matin et soir sans bénéfice clinique évident.

À l'examen clinique, on note un poids de 56 kg pour 178 cm. La fréquence respiratoire au repos est de 18/minutes. On ne remarque pas de cyanose des muqueuses ou des téguments. L'auscultation pulmonaire constate une diminution du murmure vésiculaire (bruit inspiratoire témoignant du passage de l'air dans les voies aériennes distales) dans les deux champs pulmonaires ainsi que de fins râles sibilants en expiration (témoignant du rétrécissement du calibre des bronchioles). L'auscultation cardiaque est normale. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque.

Bilan complémentaire :

- Une radiographie thoracique montre une distension thoracique avec horizontalisation des côtes et aplatissement des coupes diaphragmatiques. Le cœur est de taille normale. Le parenchyme pulmonaire apparaît hyperclair avec des plages de dévascularisation.
- Une étude de la fonction respiratoire confirme la présence d'un trouble ventilatoire obstructif sévère : le VEMS (volume expiratoire maximal à la première seconde d'expiration) est à 0,990 L/s (soit 24 % de la valeur théorique). Il n'y a pas d'amélioration du VEMS après inhalation de 200 µg de salbutamol. Le rapport de Tiffeneau (VEMS/capacité vitale) est de 22 %. Il s'y associe une distension importante : la capacité pulmonaire totale (CPT) est à 150 % de la valeur théorique et le volume résiduel (VR : volume d'air restant dans les poumons après une expiration complète) est à 272 % de la valeur théorique. La DLCO (test mesurant la diffusion du monoxyde de carbone à travers les alvéoles pulmonaires) est à 20 % de la valeur théorique.

- Les gaz du sang au repos sont les suivants : PaO₂ : 72 mmHg, PaCO₂ : 43 mmHg, pH : 7,39.
- À l'effort la saturation en O₂ du sang artériel passe de 96 à 82 %.
- La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion met en évidence une hypoperfusion majeure prédominant dans les 2/3 supérieurs des deux champs pulmonaires. Des troubles de ventilation prédominent dans les mêmes territoires.
- Le scanner thoracique confirme la présence de vastes plages de destruction du parenchyme pulmonaire prédominant dans les parties supérieures des poumons.
- L'échographie cardiaque est normale. Il n'y a pas d'altération de la contractilité du ventricule gauche. Il n'y a pas d'hypertension artérielle pulmonaire.

QUESTIONS

1. Quel diagnostic doit être évoqué ?
2. Quel traitement doit être envisagé ?

RÉPONSES

1. Diagnostic

Devant une dyspnée évoluant de manière chronique, il faut évoquer d'une part une dyspnée d'origine cardiaque et d'autre part la dyspnée d'origine respiratoire. Les dyspnées ayant une autre origine (neurologique, métabolique) sont beaucoup plus rares.

La dyspnée cardiaque survient à l'effort. Le diagnostic est essentiellement clinique basé sur la présence d'une tachycardie, d'un bruit de galop perçu à l'auscultation cardiaque, de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire (témoignant d'un œdème pulmonaire) et d'œdème des membres inférieurs. L'échographie cardiaque révèle une dilatation des cavités cardiaques gauches et une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche. La dyspnée d'origine respiratoire est un symptôme commun à la plupart des pathologies respiratoires. Les bronchopathies (atteintes des bronches) sont les plus fréquentes. Parmi celles-ci, il faut savoir différencier l'asthme et les bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Chez notre patient, l'asthme avait été évoqué mais les critères sémiologiques n'étaient pas réunis. En effet, l'asthme survient par crises paroxystiques, réversibles spontanément ou sous traitement par les β₂-agonistes. Dans le cas présent, il n'y avait aucun symptôme avant l'âge de 45 ans. L'essoufflement était strictement

corrélé à l'effort. Le traitement n'avait pas d'influence sur les symptômes.

La bronchite chronique obstructive et l'emphysème pulmonaire se traduisent par une dyspnée d'effort d'aggravation progressive sur quelques années. La dyspnée est souvent précédée par des signes d'hyper-sécrétion bronchique (toux et expectoration) volontiers négligés. Les bronchodilatateurs sont peu ou pas efficaces. Le tabagisme est responsable des BPCO dans 90 % des cas.

La confirmation du diagnostic. — La distension radiographique et la présence d'une hyperclarté du parenchyme pulmonaire sont très évocatrices du diagnostic d'emphysème. La radiographie permet d'éliminer un diagnostic associé (cancer bronchique).

L'étude fonctionnelle respiratoire (EFR) confirme le diagnostic en montrant un trouble ventilatoire obstructif non réversible. L'augmentation de la capacité pulmonaire totale et l'altération de la diffusion du CO (témoignant de la réduction de la surface d'échange entre l'alvéole pulmonaire et le capillaire) sont en faveur d'un emphysème associé.

Au repos, les gaz du sang sont peu altérés. L'hypoxémie est modérée (PaO_2 72 mmHg). En revanche, l'effort entraîne une désaturation importante dans le sang artériel. Ce profil gazométrique est évocateur des emphysèmes pan-acinaires caractérisés par la destruction homogène de l'acinus pulmonaire et des capillaires correspondants. Il n'y a donc pas d'effet shunt important. L'insuffisance respiratoire se révèle essentiellement à l'effort, la réduction de la surface de l'échangeur pulmonaire (emphysème) ne permettant plus d'augmenter les échanges gazeux lors de l'effort physique.

L'EFR permet d'établir un pronostic. Dans le cas présent, il s'agit d'une BPCO sévère en raison de l'intensité du trouble ventilatoire obstructif (28 % de la théorique).

2. Traitement

Le sevrage tabagique constitue l'élément essentiel du traitement. Dans cette situation, il est indispensable de préciser la gravité de la maladie actuelle, le risque évolutif et le rôle délétère du tabagisme. La motivation du patient à l'arrêt est indispensable pour la réussite du sevrage. Une aide pharmacologique par les substituts nicotiniques dont la posologie doit être adaptée au degré de dépendance pharmacologique peut être proposée. Chez M. C., le sevrage a été obtenu très facilement sans aide médicamenteuse, la motivation à l'arrêt ayant été d'emblée très importante après l'annonce du diagnostic et du risque évolutif. À 1 an, le patient est toujours abstiné.

L'oxygénothérapie : Il n'existe pas d'hypoxémie de repos justifiant une oxygénothérapie de longue durée. Par contre, en raison d'une désaturation importante du sang artériel à l'effort limitant l'activité physique du patient, une oxygénothérapie de déambulation lui a été proposée. Un débit de 3 L/min a été déterminé grâce à

une épreuve de marche de 6 min afin de maintenir une saturation $\geq 90\%$. L'importance de la déambulation chez ce patient très actif justifie la mise à disposition d'une source d'oxygène liquide. Ultérieurement, l'aggravation de l'hypoxémie devra faire envisager une oxygénothérapie de longue durée 16 h/24 lorsque la PaO_2 atteindra un seuil ≤ 55 mmHg.

Les autres traitements :

En l'absence d'hyper-sécrétion bronchique, la kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique n'a pas été envisagée en première intention.

Un traitement bronchodilatateur associant un β_2 -agoniste (salbutamol) et un anticholinergique de synthèse (ipratropium) à raison de 6 à 8 bouffées/j a été prescrit. Une vaccination antigrippale et antipneumococcique a été recommandée.

Des règles d'hygiène et de prévention ont été définies : maintenir une activité physique régulière au besoin avec une oxygénothérapie ; antibiothérapie (amoxicilline $\pm$ acide clavulanique) en cas de surinfection bronchique.

Cas n° 2. Trois mois après la première consultation, M. C. se présente aux urgences en raison d'une aggravation de son état respiratoire. Depuis 4 jours, la dyspnée s'est majorée le gênant pour des activités de la vie quotidienne. Depuis 48 heures, il s'est mis à tousser à cause d'une bronchite. L'expectoration est jaunâtre.

À l'examen, la température est à 38 °C. La PA est à 128/80 mmHg. La fréquence respiratoire est à 24/minutes. On note un tirage (avec contraction des muscles sterno-cléido-mastoïdiens du cou). Il n'y a pas de cyanose. Il n'y a pas de turgescence des veines jugulaires. La fréquence cardiaque est à 100/minute.

L'auscultation pulmonaire note un foyer de râles crépitaux en regard de la base pulmonaire gauche. La radiographie pulmonaire confirme la présence d'une opacité alvéolaire du segment postéro-basal gauche. Les gaz du sang artériel en air ambiant sont les suivants PaO_2 : 60 mmHg, PaCO_2 : 45 mmHg, pH 7,38.

COMMENTAIRES

L'exacerbation est une complication fréquente des BPCO.

Elle se traduit par une triade de symptômes (critères d'Anthonissen) : majoration de la dyspnée, augmentation du volume de l'expectoration et purulence de l'expectoration. Une cause infectieuse est responsable de 90 % des exacerbations. Lorsqu'elle complique une insuffisance respiratoire chronique sévère, l'exacerbation expose au risque d'insuffisance respiratoire aiguë.

Chez ce patient, les 3 critères d'Anthonissen sont réunis permettant d'affirmer l'exacerbation. La fièvre à 38 °C, la présence d'un foyer de râles crépitants à l'auscultation et l'opacité radiologique sont en faveur d'une cause infectieuse, plus précisément une pneumonie bactérienne.

Il n'existe pas de signe de gravité justifiant une hospitalisation immédiate.

Le traitement de l'exacerbation

Le traitement repose sur le drainage bronchique par kinésithérapie, les antibiotiques de type amoxicilline + acide clavulanique (3 g/j) et la majoration du traitement bron-

chodilatateur (salbutamol : 2 bouffées 4 à 6 fois/j en s'aidant d'une chambre d'inhalation). En cas de surinfection bronchique simple et si la réponse aux antibiotiques est insuffisante, une corticothérapie (prednisone 1 mg/kg pendant 10 jours) peut être ajoutée au traitement afin d'accélérer la guérison.

En cas d'hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), une oxygénothérapie de courte durée sera prescrite jusqu'à la guérison de la surinfection bronchique. Une réévaluation de l'insuffisance respiratoire sera effectuée au décours de la surinfection.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANONYME. — Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge des BPCO. *Rev. Mal. Respir.*, 2003, 20, 294-299.
- ANONYME. — Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev. Mal. Respir.*, 1997, suppl 2.
- BONMARCHAND G., GIRAULT C. — Défaillance aiguë des insuffisances respiratoires chroniques. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1094-1100.
- CHAILLEUX E., BOFFA C. — L'insuffisance respiratoire en France. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1061-1065.
- CUVELIER A., MUIR J.-F. — Modalités et indication de la ventilation à domicile. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1086-1093.
- DAUTZENBERG B. — Indications et modalités de l'oxygénothérapie de longue durée. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1079-1085.
- HUCHON G. — Enjeux de l'assistance respiratoire à domicile. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1105-1109.
- MUIR J.-F., ROBERT D. — *Ventilation non invasive*. Collection d'anesthésiologie et de réanimation. Masson, 1996.
- PAUWELS R., BUIST S., CALVERLEY P. *et al.* — Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 1256-1276.
- ROBERT V., CHABOT F., POLU J.-M. — Diagnostic et évaluation de l'insuffisance respiratoire chronique. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1072-1078.
- SIMILOWSKI T. — Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire chronique. *Rev. Prat.*, 2001, 51, 10, 1066-1071.
- SITE INTERNET DE L'ANTADIR — <http://www.antadir.asso.fr>
- VIAU F., DARNÉ C., FRÉCHET-JACHYM M. — *Insuffisance respiratoire chronique de l'adulte*. Collection conduites. Doin, Paris, 1999.

PLAN DU CHAPITRE

Cancer bronchique	622
Généralités	622
Stratégie thérapeutique	623
Cancer bronchique non à petites cellules	623
Cancer bronchique à petites cellules	623
Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie	624
Médicaments utilisés dans le traitement du cancer bronchique	624
Protocoles de chimiothérapie	624
Chimiothérapie per os	625
Thérapeutiques ciblées	625
Conclusion	628
Cancer colorectal	628
Généralités	628
Épidémiologie	628
Signes cliniques	628
Classifications histopronostiques	628
Diagnostic et dépistage	629
Stratégies thérapeutiques	629
Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie	629
Médicaments utilisés dans le traitement du cancer colorectal	629
Protocoles de chimiothérapie	630
Conclusion	632
Cancer du rectum	632
Généralités	632
Stratégie thérapeutique	632
Cancer du sein	632
Généralités	632
Stratégies thérapeutiques	633
Chirurgie	633
Radiothérapie	634
Hormonothérapie	634
Chimiothérapie cytotoxique	634
Chimiothérapie adjuvante	634
Chimiothérapie au stade métastatique	634
Thérapeutiques ciblées	635
Traitement per os	635
Médicaments utilisés et protocoles thérapeutiques	635
Médicaments	635
Protocoles utilisés dans le traitement du cancer du sein	637
Conclusion	638
Cancer de l'ovaire	638
Généralités	638
Stratégies thérapeutiques	639
Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie	640
Médicaments utilisés dans le traitement du cancer de l'ovaire	640
Protocoles de chimiothérapie	640
Conclusion	641
Prévention de l'iatropathologie	641
Références bibliographiques	642

31

Traitement des cancers bronchique, colorectal, du sein et de l'ovaire

Chapitre révisé pour cette édition par :

Isabelle Madelaine

*Praticien hospitalier, pharmacien,
service de pharmacie,*

*pôle produits de santé-évaluation-infectiologie,
CHU Saint-Louis AP-HP, Paris, France*

Pierre Faure

*Praticien hospitalier, pharmacien,
service de pharmacie,*

*pôle produits de santé-évaluation-infectiologie,
CHU Saint-Louis AP-HP, Paris, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Pierre Faure

Nous remercions

Julie Berthou

*Interne en pharmacie,
département pharmaceutique,
CHU de Besançon, France,
pour la relecture de ce chapitre.*

Note des auteurs. Le présent chapitre se limite aux cancers bronchiques, colorectaux, du sein et de l'ovaire qui constituent les formes de cancers les plus fréquents. La chimiothérapie ne constitue qu'une facette de la stratégie thérapeutique aux côtés de la radiothérapie et de la chirurgie. De plus de très nombreux médicaments sont utilisés dans le traitement des cancers et font l'objet d'un grand nombre de protocoles de chimiothérapie anticancéreuse. De ce fait, contrairement aux autres chapitres, la stratégie thérapeutique est traitée dans un premier temps, puis les médicaments et leurs protocoles sont envisagés dans un deuxième temps.

Ces dernières années, les stratégies thérapeutiques ont très rapidement évolué. Celles qui figuraient dans la deuxième édition de ce livre de *Pharmacie clinique* sont pour la plupart devenues obsolètes et ont donc nécessité une véritable réécriture. L'émergence des anticorps monoclonaux tels que le bévacicumab (*Avastin*), cétuximab (*Erbix*) et trastuzumab (*Herceptin*) est aussi une des caractéristiques des traitements du début du XXI^e siècle. La publication courant 2007 sous l'égide de l'INCa (Institut national du cancer) des référentiels de traitements des principaux cancers rend encore plus fragile la rédaction de ces chapitres de cancérologie. Ces référentiels sont attendus depuis la publication du Plan cancer et du Contrat de bon usage.

CANCER BRONCHIQUE

GÉNÉRALITÉS

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer avec 27 000 morts en France en 2000 sur 28 000 nouveaux cas diagnostiqués, dont 85 % d'hommes. En très forte augmentation depuis les années 1980, en parallèle avec une diminution du tabagisme, le taux diminue chez l'homme depuis quelques années mais reste en augmentation constante chez la femme, notamment les plus jeunes.

Ces dernières années ont vu des modifications profondes de la prise en charge des malades avec une amélioration de la survie. De nouvelles voies thérapeutiques ont fait leur apparition.

► Épidémiologie

La relation entre le risque de cancer bronchique et le tabagisme est clairement établie. Les facteurs sont la durée du tabagisme, l'âge du début et l'inhalation de la fumée. En France, le nombre de fumeurs diminue mais le nombre de grands fumeurs et d'adolescents qui fument augmente, de même que s'abaisse l'âge de la première cigarette. L'épidémie n'en est qu'à sa phase initiale pour les femmes.

La prévention la plus efficace est la suppression du tabagisme. C'est un des points de lutte du Plan cancer.

Le pic d'âge au diagnostic est de 55 à 75 ans. La majorité des malades a plus de 65 ans.

► Signes cliniques

Les signes cliniques sont :

- hémoptysie ;
- toux inhabituelle ;
- dyspnée ;
- douleurs thoraciques ;
- anorexie ;
- pneumopathie d'allure infectieuse « traînante » chez un fumeur ;
- des syndromes paranéoplasiques dans 10 à 20 % des cas : hippocratisme digital, atteintes neurologiques, etc.

► Classification

Les éléments de base de la classification TNM repose sur la taille de la tumeur : tumeur primitive (T0 à T4), et pour les tumeurs évoluées, sur les adénopathies régionales (N0 à N3) et sur les métastases à distance (M0 à M1). Les tumeurs sont classées en stades allant de I à IV (tableau 31.1).

Tableau 31.1. Classification TNM des cancers bronchiques.

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

Elle est précédée de « c » quand le diagnostic est uniquement clinique et de « p » quand il a été établi après exérèse chirurgicale. La classification dépend aussi de la localisation de la tumeur primitive (bronchique ou pulmonaire). La dernière classification date de **2002** et présente les survies à 5 ans suivantes (tableau 31.2).

Tableau 31.2. Survie à 5 ans selon la classification des cancers bronchiques.

IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
67 %	57 %	55 %	39 %	25 %	5 %	2 %

D'un point de vue histologique, quatre types cytologiques sont distingués :

- les carcinomes épidermoïdes (40 %) ;

- les adénocarcinomes bronchiques dont les broncho-alvéolaires (20 %);
- les carcinomes à petites cellules (20 %);
- les carcinomes à grandes cellules (20 %).

L'augmentation de la consommation des cigarettes légères contenant du tabac blond est responsable d'une augmentation du nombre des adénocarcinomes.

En revanche, en clinique, est utilisée une double entité :

- les « cancers bronchiques à petites cellules » (20 %) ou CBPC (SCLC = *Small Cell Lung Cancer*);
- les « cancers bronchiques non à petites cellules » ou CBNPC (NSCLC = *Non-Small Cell Lung Cancer*), regroupant les autres formes (80 %).

La classification TNM s'adresse aux CBNPC. Pour les CBPC, on distingue deux catégories de cancers = disséminé ou limité.

► Diagnostic

Il est souvent tardif, expliquant la forte proportion des malades inopérables.

La radiographie pulmonaire reste l'examen de première intention mais son interprétation est peu spécifique.

L'examen de choix dans la recherche de l'extension anatomique, notamment du parenchyme pulmonaire est la tomodensitométrie, qui confirme ou exclue l'envahissement tumoral de la paroi et/ou du médiastin. Elle détermine les candidats à la chirurgie.

Le bilan fonctionnel respiratoire (VEMS/DLCO) et général (indice d'activité/comorbidités) conditionne la stratégie thérapeutique.

La fibroscopie bronchique permet d'évaluer le siège de la tumeur, spécifiquement bronchique et sa distance par rapport à la carène.

► Bilan d'extension

Sachant que 75 % des malades sont diagnostiqués au stade métastatique, un bilan d'extension est indispensable.

Seront réalisés une endoscopie bronchique, un scanner thoracique, un scanner ou une IRM cérébrale notamment pour les CBPC, un TEP scanner si la tumeur est localisée au thorax ou en cas de site métastatique unique, une scintigraphie osseuse et une échographie abdominale.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont indispensables pour déterminer l'étendue possible de la résection, si le malade est opérable.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La **chirurgie**, la **chimiothérapie cytotoxique** et la **radiothérapie** sont les armes thérapeutiques, utilisées seules ou associées.

La classification CBPC et CBNPC a permis une attitude plus rationnelle. Les moyens étant limités, il convient de rechercher le traitement le plus efficace avec la moindre contrainte sur la qualité de vie.

Cancer bronchique non à petites cellules

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement.

Trois voies sont possibles :

Patient opérable [stades I, II : N0, N1]. — Le traitement consiste en une *exérèse chirurgicale*. L'intervention chirurgicale est une pneumonectomie ou une lobectomie, *a minima* une segmentectomie. Le recours à la chimiothérapie adjuvante a depuis 2003 été complètement justifié avec un gain en survie notamment dans les stades II et les stades III opérables. Aucun consensus n'existe sur l'association à utiliser, ce sont les mêmes que pour les stades métastatiques avec un sel de platine. Elle devrait commencer dans les 2 mois qui suivent l'intervention chirurgicale et pour un total de 4 cycles (administrés dans les études cliniques).

La chimiothérapie néoadjuvante a montré un bénéfice pour les stades I et II.

Tumeur localement avancée [IIIB]. — L'association **radio-chimiothérapie** est recommandée. Elle doit être réalisée de manière concomitante et réservée aux patients de moins de 70 ans en bon état général.

Tumeur métastatique [IV]. — C'est en général la plus fréquente (> 40 à 50 %). La prise en charge par une chimiothérapie cytotoxique augmente la survie en 1^{re} et 2^e ligne, elle améliore la qualité de vie et les symptômes. Deux attitudes sont possibles selon l'état général :

- si l'état général est peu dégradé (OMS 0, 1 ou 2) et l'amaigrissement faible : **chimiothérapie cytotoxique**;
- si l'état général est altéré (OMS > 2) et l'amaigrissement important : monochimiothérapie, association sans platine ou traitement palliatif, *Best Supportive Care*.

Cancer bronchique à petites cellules

Les CBPC répondent bien à la chimiothérapie cytotoxique, mais présentent des taux élevés de rechute précoce. Deux voies sont possibles.

La tumeur localisée au thorax. — L'association radio-chimiothérapie est préconisée.

La tumeur métastatique. — Elle représente plus de 75 % des cas et requiert une chimiothérapie.

MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Médicaments utilisés dans le traitement du cancer bronchique

Tableau 31.3. Médicaments utilisés dans le traitement du cancer bronchique.

DCI	Noms de spécialités	Formes galéniques	Mécanismes d'action
carboplatine	<i>Carboplatine Ge</i> <i>Paraplatine</i>	Forme liquide prête à l'emploi à 50, 150, 450 et 600 mg	Alkylant
cisplatine	<i>Cisplatyl</i> , <i>Cisplatine Ge</i>	Flacon lyophilisé ou forme liquide prête à l'emploi à 10, 25 et 50 mg	Alkylant
cyclophosphamide	<i>Endoxan</i>	Comprimé à 50 mg et flacon à 500 et 1 000 mg	Alkylant
docétaxel	<i>Taxotère</i>	Flacon de solution dosée à 20 et 80 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la tubuline
doxorubicine	<i>Adriblastine</i> , <i>Doxorubicine Ge</i>	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II
erlotinib	<i>Tarceva</i>	Gélules dosées à 25, 100 et 150 mg	Inhibiteur de tyrosine-kinase ciblant le récepteur de l'EGF
étoposide	<i>Vépéside</i> , <i>Celltop</i> , <i>Etoposide Ge</i>	Flacon de solution dosée à 100 mg Capsule à 25, 50 et 100 mg	Inhibiteur de la topo-isomérase II
gemcitabine	<i>Gemzar</i>	Flacon lyophilisé à 200 et 1 000 mg	Antimétabolite
ifosfamide	<i>Holoxan</i>	Flacon lyophilisé à 1 et 2 g	Alkylant
mitomycine	<i>Amétycine</i>	Flacon à 10 et 20 mg	Alkylant
paclitaxel	<i>Taxol</i> ou <i>Paclitaxel Ge</i> ou <i>Paxene</i>	Flacon à 30, 100 et 300 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline
pemetrexed	<i>Alimta</i>	Flacon lyophilisé à 500 mg	Antimétabolite
topotécane	<i>Hycamtin</i>	Flacon lyophilisé à 4 mg	Inhibiteur de la topo-isomérase I
vinblastine	<i>Velbé</i> , <i>Vinblastine Ge</i>	Flacon à 10 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérase de la tubuline
vindésine	<i>Eldisine</i>	Lyophilisat à 1 et 4 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérase de la tubuline
vinorelbine	<i>Navelbine</i>	Flacon à 10 mg/1 mL et 50 mg/5 mL Capsules à 20 et 30 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la tubuline

Protocoles de chimiothérapie

Cinq anciens agents sont particulièrement reconnus : le cisplatine, l'ifosfamide, la mitomycine, la vindésine et la vinblastine. Les associations à base de platine sont à privilégier. Sont venus s'ajouter 5 nouveaux composés actifs : le docétaxel, la gemcitabine, le paclitaxel, le pémétrexed et la vinorelbine.

Ces médicaments sont utilisés seuls ou associés par 2 ou 3, ce qui donne une quantité phénoménale de protocoles (standards présentés dans le tableau 31.4). Il semble qu'il n'y ait aucun bénéfice à utiliser des associations de 3 médicaments plutôt que 2. Depuis 2003, les associa-

tions de 1^{re} ligne doivent être des bithérapies avec du platine mais les doublets sans platine sont des alternatives efficaces et souvent moins toxiques.

Les essais de phase III ont montré que les nouvelles associations de 1^{re} ligne à base de platine étaient comparables entre elles en termes de survie globale dans les stades métastatiques. Les différences se situent en termes de coût, de toxicité, de contrainte pour le malade et/ou la structure de soins ou de comorbidités existantes.

La première ligne sera toujours une bithérapie, la 2^e ligne pourra en fonction de la tolérance être une bithérapie fondée sur d'autres médicaments (sans résistance croisée) ou une monothérapie.

Tableau 31.4. Associations possibles d'anticancéreux dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques (CBNPC).

1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne (en fonction de la tolérance et de l'état général du malade)
vinorelbine – cisplatine	docétaxel en monothérapie	erlotinib
paclitaxel – cisplatine	erlotinib	vinorelbine <i>per os</i>
paclitaxel – carboplatine	pémétréxed en monothérapie	toute association ou monothérapie non utilisée en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne
gemcitabine – cisplatine	vinorelbine <i>per os</i>	reprise d'un ou de plusieurs cytotoxiques ayant déjà fait preuve d'efficacité
docétaxel – cisplatine	toute association non utilisée en 1 ^{re} ligne	étoposide <i>per os</i>
pemetrexed – cisplatine	bévacizumab-paclitaxel-carboplatine	
gemcitabine – carboplatine	associations avec de l'ifosfamide	
vinorelbine <i>per os</i>		

Chimiothérapie *per os*

La vinorelbine peut être utilisée dès la première ligne pour les cancers avancés ou métastatiques, seule ou associée au cisplatine. La posologie initiale est de 60 mg/m² en prise unique hebdomadaire puis 80 mg/m²/semaine en fonction de la tolérance hématologique et digestive. Elle nécessite un suivi régulier de la tolérance hématologique et un encadrement médical régulier.

L'étoposide soit en traitement continu, soit en cycles de 5 jours tous les 10 jours permet d'obtenir des réponses. La dose totale journalière doit être absorbée en 2 à 3 prises (la biodisponibilité étant meilleure pour les faibles doses).

Thérapeutiques ciblées

Le recours aux inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'*Epidermal Growth Factor* (EGFr) a permis d'obtenir des régressions tumorales et de longues stabilisations chez des malades lourdement traités mais en l'absence de bénéfice en cas d'association avec une chimiothérapie anticancéreuse :

- gefitinib *Iressa* : cette spécialité disponible en ATU a été retirée et progressivement remplacée par l'erlotinib (Tsao, 2005) ;
- erlotinib *Tarceva* est indiqué dès la 2^e ligne de traitement des CBNPC en monothérapie à la posologie de 150 mg/jour par voie orale. Les principaux effets indésirables sont des éruptions cutanées précoces (après 8 jours de traitement) nécessitant le plus souvent une prise en charge symptomatique (émollients, antibiothérapie) dès les premières éruptions. Des diarrhées ont été observées (Shepherd, 2005) ;
- bévacizumab (*Avastin*), anticorps monoclonal anti-VEGF soluble (*Vascular Endothelial Growth Factor*) médiateur clé de l'angiogenèse, a été utilisé en association au paclitaxel et au carboplatine avec d'excellents résultats. Il est néanmoins à réserver à des tumeurs dont

la localisation est spécifique, pour éviter les risques hémorragiques.

La composition des principaux protocoles utilisés dans le CBNPC est détaillée ci-après.

Dans tous les protocoles contenant du cisplatine, celui-ci peut-être substitué par du carboplatine à la posologie calculée d'une AUC 5 ou 6 en perfusion IV toutes les 3 semaines.

► Protocole vinorelbine – cisplatine

	mg/m ²	J1	J8	J29		V. ad.
vinorelbine	25 à 30	X	X		puis toutes les semaines	IV
cisplatine	80 à 120	X		X	puis toutes les 6 semaines	IV

Rythme : pendant 6 cycles.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules (Le Chevalier, 1994).

► Protocole paclitaxel – cisplatine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
paclitaxel	175	X	IV sur 3 h
cisplatine	80	X	IV sur 1 h

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules (Giaccone, 1997).

Variante : carboplatine AUC 6 et paclitaxel 200 mg/m².

NB : l'équivalence entre le carboplatine et le cisplatine dans le cancer du poumon n'a pas été montrée. Le cisplatine reste la meilleure des deux molécules.

► Protocole gemcitabine – cisplatine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
gemcitabine	1 000 ou 1 250	X	IV
cisplatine	75	x	IV

Reprise : gemcitabine : 1 250 mg/m² à J8.

Rythme : reprise à J21.

Indications : cancers du poumon non à petites cellules (Steward, 1996).

► Protocole docétaxel – cisplatine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
docétaxel	75	X	IV sur 1 h
cisplatine	75 ou 100	X	IV sur 1 h

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules (Giaccone, 1997).

► Protocole pémétréxed – cisplatine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
pémétréxed	500	X	IV sur 10 min
cisplatine	75	X	IV sur 1 h 30 min après le pémétréxed

Variante : en monothérapie, la posologie du pémétréxed reste 500 mg/m² toutes les 3 semaines (Hanna, 2004).

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules (Giaccone, 1997).

NB : une supplémentation en acide folique et en vitamine B12 est indispensable pour la prescription de pémétréxed.

► Protocole docétaxel en monothérapie

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
docétaxel	75	X	IV sur 1 h

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules

► Protocole docétaxel – ifosfamide

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
docétaxel	75	X	IV sur 1 h
ifosfamide	4 000	X	IV sur 24 h + Mesna

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules (Drings, 1997).

► Protocole ICE

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voies d'ad.
ifosfamide	4 000	X			IV
cisplatine	25	X	X	X	IV
étoposide	100	X	X	X	IV

Rythme : toutes les 4 semaines. Pendant 3 cycles.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules.

Remarques : autres schémas possibles :

- toutes les 3-4 semaines :
 - ifosfamide = 1 800 mg/m² J1 à J3,
 - cisplatine = 20 mg/m² J1 à J3,
 - étoposide = 80 mg/m² J1 à J3 ;
- toutes les 4 semaines :
 - ifosfamide = 1 500 mg/m² J1-J3-J5,
 - carboplatine = 350 mg/m² J1,
 - étoposide = 100 mg/m² J1-J3-J5 (Shirinian, 1992 ; Van Zandwijk, 1990).

► Protocole IVP

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. ad.
ifosfamide	1 200	X	X	X	X	X	IV
étoposide	120	X	X	X			IV

étoposide : VP 16.

Rythme : toutes les 4 semaines. Pendant 3 cycles.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules.

Remarques :

- un autre protocole porte aussi le nom d'IVP et comporte en plus du cisplatine ;
- autre posologie d'ifosfamide = 2 000 mg/m² (Manke, 1983).

► Protocole MI. VIP

	mg/m ²	J1	J8	J15	J22	J29	J71	V. ad.
mitomycine	8	X				X	X	IV
vindésine	3	X	X	X	X	X	X	IV
cisplatine	120	X				X		IV

Rythme : 6 cycles.

Indications : cancer du poumon non à petites cellules.

Remarques :

- Autres schémas :
 - vindésine = après J71, toutes les 2 semaines ;
 - cisplatine = après J29, toutes les 6 semaines.
- Autres posologies :
 - mitomycine = 10 mg/m² J1 ;
 - vindésine = 3 mg/m² J1 et J22 ;
 - cisplatine = 50 mg/m² J1 et J22 tous les 42 jours (Kris, 1986).

- Protocole NIP = navelbine – ifosfamide – cisplatine

	mg/m ²	J1	J8	Voies d'ad.
vinorelbine	25	X	X	IV
ifosfamide	3 000	X		IV
cisplatine	75	X		IV

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancers du poumon non à petites cellules (Baldini, 1994).

- Protocole avec bévécizumab

	posologie	J1	Voies d'ad.
bévécizumab	15 mg/kg	X	IV
paclitaxel	200 mg/m ²	X	IV
carboplatine	AUC = 6	X	IV

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancers du poumon non à petites cellules. Le cancer du poumon à petites cellules métastatique doit être traité par chimiothérapie cytotoxique (tableau 31.5).

Tableau 31.5. Associations d'anticancéreux dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules métastatique (CBPC).

1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne (en fonction de la tolérance et de l'état général du malade)
étoposide – cisplatine	topotécan en monothérapie	Toute association non utilisée
protocole CPDE	CAV	
carboplatine – ifosfamide	VPI	
carboplatine – étoposide		

La composition des principaux protocoles utilisés dans le CBPC est détaillée ci-dessous.

- Protocole VPI

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voies d'ad.
étoposide	120	X	X		IV
	240			X	per os
ifosfamide	5 000	X		X	IV 24 h/24

étoposide : vépéside.

Rythme : toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Indications : cancer du poumon à petites cellules.

Remarques : autres schémas :

- étoposide = 60 mg/m² J1 et J3 ;
- ifosfamide = 1 500 mg/m² J1 et J5 ;
- étoposide = 100 mg/m² per os J1 et J8 ;
- ifosfamide = 1 500 mg/m² J1 (Thatcher, 1987 ; Anderson, 1990).

- Protocole carboplatine – étoposide

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voies d'ad.
carboplatine	300	X			IV
étoposide	100	X	X	X	IV

Rythme : toutes les 3 semaines. Pendant 4 cycles.

Indications : cancer du poumon à petites cellules (Skarlos, 1991).

- Protocole carboplatine – ifosfamide

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
carboplatine	300	X	IV
ifosfamide	4 000	X	IV

Rythme : toutes les 4 semaines. Pendant 6 cycles.

Indications : cancer du poumon à petites cellules (Le Chevalier, 1991).

- Protocole CPDE

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. ad.
cyclophosphamide	300		X	X	X	X	IV
cisplatine	100		X				IV
doxorubicine	40	X					IV
étoposide	75		X	X	X		IV

Rythme : toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Indications : cancer du poumon à petites cellules (Arrigada, 1993).

- Protocole EP : cisplatine – étoposide

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voies d'ad.
cisplatine	75	X			IV
étoposide	100	X	X	X	IV

Rythme : toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Indications : cancer du poumon à petites cellules.

Remarques : il existe des variantes à ce protocole :

- avec le cisplatine à J1 et J2 à 50 mg/m² et l'étoposide à 100 mg/m² de J1 à J3. Toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (Skarlos) ;

– avec le cisplatine = 75 mg/m² à J2 et l'étoposide = 125 mg/m² à J1, J3 et J5 toutes les 4 semaines.

Il nécessite une hyperdiurèse. Ce protocole est parfois appelé VPP (Cocconi, 1991 ; Skarlos, 1992).

CONCLUSION

Depuis peu le traitement des cancers bronchiques a évolué avec des gains en termes de survie et de qualité de vie. Des avancées majeures ont eu lieu ces dernières années dans les CBNPC : confirmation du bénéfice apporté par la chimiothérapie adjuvante pour les malades opérables, nécessité de traiter par une bithérapie avec ou sans platine les malades métastatiques en 1^{re} ligne voire en 2^e ligne et apparition des thérapeutiques ciblées dès la 2^e ligne. L'attitude thérapeutique a changé avec la nécessité de mieux prendre les patients en charge.

Des progrès ont été réalisés, mais il reste beaucoup à faire (définition des meilleures stratégies thérapeutiques, intégration des nouvelles thérapeutiques ciblées, identification des malades susceptibles de bénéficier de tel ou tel traitement, définition des critères d'évaluation des nouveaux médicaments, etc.) et ceci face à l'augmentation constante du nombre de malades.

CANCER COLORECTAL

GÉNÉRALITES

En France, c'est actuellement le cancer le plus fréquent, bien que les hommes soient plus atteints que les femmes. Il représente 15 % des cas de cancers soit 36 000 par an et 16 000 décès. Son incidence a progressé jusqu'au début des années 1990. Actuellement, un net changement dans la prise en charge des patients et l'utilisation de nouveaux médicaments plus actifs font que ce cancer est en pleine actualité et que les progrès dans le traitement sont notables avec une amélioration de la survie des malades. Une conférence française de consensus sur le cancer du côlon a eu lieu en janvier 1998. Un français sur 25 sera atteint d'un cancer colorectal (CCR) au cours de son existence.

Épidémiologie

C'est le 3^e cancer en fréquence chez l'homme et le 2^e chez la femme. L'âge moyen au diagnostic se situe vers 65-70 ans. Le vieillissement de la population explique principalement l'augmentation du nombre de cas.

Des facteurs alimentaires sont évoqués pour expliquer la plus grande fréquence dans les pays occidentaux, notamment les aliments riches en graisses animales et pauvres en fibres. Le rôle de l'alcool et du tabac est encore imprécis.

La localisation est surtout rectosigmoïdienne (2/3) plutôt que rectale (1/3). Les formes familiales sont rares (polypose familiale, HNPCC), les maladies inflammatoires (Crohn, RCH) exposent à un risque accru.

Signes cliniques

Les signes cliniques sont :

- troubles du transit avec alternance de diarrhée et de constipation ;
- occlusion ;
- rectorragie.

Classifications histopronostiques

Les classifications permettent de déterminer les groupes à risques et de faciliter les décisions thérapeutiques.

La classification TNM est recommandée par l'UICC (Union internationale contre le cancer). En pratique c'est celle de Dukes qui est la plus répandue et la plus facilement appliquée. Des correspondances existent. La classification TNM renseigne la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance. La classification de Dukes (1932) A B C, a été modifiée par Astler et Coller en 1954 (B₁B₂-C₁C₂) et Gunderson en 1974 (D). Les 4 stades correspondent à l'atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse sans atteinte de la séreuse, atteinte transpariétale au-delà de la sous-séreuse, envahissement ganglionnaire et métastase (tableau 31.5). La survie globale à 5 ans après exérèse chirurgicale est de 50 %.

L'histologie la plus fréquemment rencontrée (95 %) est l'adénocarcinome (lieberkuhnien ± différencié).

Tableau 31.5. Classifications des cancers colorectaux.

Classifications	TNM	Dukes	Astler-Coller	Survie à 5 ans
Stade I	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	A	B ₁	85-90 %
Stade II	T ₃ N ₀ M ₀ T ₄ N ₀ M ₀	B	B ₂	70-80 %
Stade III	T ₁ /T ₂ N ₁ /N ₃ M ₀ T ₃ /T ₄ N ₁ /N ₃ M ₀	C C	C ₁ C ₂	25-60 %
Stade IV	T N M ₁	–	D	> 10 %

Diagnostic et dépistage

Le diagnostic est posé après une coloscopie avec biopsies. Le lavement baryté n'est réalisé qu'en cas de contre-indication à la coloscopie.

Le **dépistage** du CCR fait l'objet d'une polémique. Il est possible de rechercher du sang occulte dans les selles par une bandelette *Hémocult II*, puis de réaliser une coloscopie sur les sujets positifs. Mais son efficacité pour les sujets à risque moyen n'est pas actuellement définitivement affirmée en France et le dépistage n'est organisé que dans certains départements. Le dépistage de masse avec la bandelette est possible, mais pour qu'il soit utile et diminue la mortalité, il doit être réalisé dans de très bonnes conditions d'organisation assurant la participation de la population concernée d'au moins 50 % et avec une lecture centralisée. Il est prématuré de proposer un dépistage de masse par *Hémocult II*.

La colonoscopie reste donc le moyen de dépistage préféré des gastro-entérologues, sa pratique étant elle-même souvent trop fréquente (systématisation chez les hommes de plus de 50 ans !)

Les métastases viscérales compliquent l'évolution de 60 à 70 % des CCR. Les métastases les plus fréquentes atteignent le foie, les ganglions intra-abdominaux, le péritoine et le poumon.

En dépit du pronostic réservé, plusieurs études récentes démontrent que celui-ci peut être amélioré, par la recherche de métastases par radiographie pulmonaire, échographie abdominale ou tomodensitométrie.

D'emblée 10 à 25 % des malades chez qui un CCR est découvert ont une métastase hépatique « synchrone », découverte en même temps que la tumeur primitive.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le traitement du cancer du côlon, si cela est possible, est d'abord **chirurgical** avec une exérèse de la tumeur avec des marges de côlon sain. En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs interventions peuvent être réalisées :

hémi-colectomie, résection du côlon transverse, recto-sigmoïdectomie, etc.

Si le cancer est compliqué (occlusion ou perforation), l'intervention se fera en deux temps avec une stomie, puis rétablissement de la continuité.

Le traitement chirurgical des métastases hépatiques, si celles-ci sont résécables, est réalisé en même temps soit secondairement.

La **chimiothérapie** adjuvante au stade III est systématique, pendant au moins six cycles, à mettre en œuvre dès la reprise du transit intestinal ou/et la sortie du milieu chirurgical, vers la 3^e ou 5^e semaine.

Au stade II, il n'y a pas d'indication à prescrire une chimiothérapie hors essais cliniques.

Pour les stades métastatiques, relevant de la chimiothérapie cytotoxique, sont apparues ces dernières années les thérapeutiques dites ciblées :

- le cétuximab (*Erbitux*), anticorps monoclonal qui grâce à sa grande affinité pour le récepteur du facteur de croissance cellulaire EGFr (*Epidermal Growth Factor receptor*) permet de bloquer la liaison des ligands à ce récepteur empêchant les transductions des signaux et les réponses cellulaires.
- le bévécizumab (*Avastin*), anticorps monoclonal anti-VEGF soluble (*Vascular Endothelial Growth Factor*) médiateur clé de l'angiogenèse.

L'utilisation de la chimiothérapie dans les stades métastatiques a significativement amélioré la survie des malades.

La **radiothérapie** est marginale et expérimentale.

La **chimiothérapie locorégionale** (intrapéritonéale ou portale) est en cours d'évaluation et semble avoir peu d'intérêt.

MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Médicaments utilisés dans le traitement du cancer colorectal

Tableau 31.6. Médicaments utilisés dans le traitement du cancer colorectal.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
bévécizumab	<i>Avastin</i>	Flacon de solution dosé à 100 mg	Anticorps monoclonal anti-VEGF
cisplatine	<i>Cisplatyl, Cisplatine Ge</i>	Flacon lyophilisé ou forme liquide prête à l'emploi à 10, 25 et 50 mg	Alkylant
cétuximab	<i>Erbitux</i>	Flacon de solution dosé à 500 mg	Anticorps monoclonal anti-EGFr
5-fluoro-uracile	<i>Fluoro-uracile</i>	Flacon à 50 mg/mL soit 250, 500 et 1 000 mg	Antimétabolite
irinotécan	<i>Campto</i>	Flacon à 100 mg/5 mL et 40 mg/2 mL	Inhibiteur de la topo-isomérase I
oxaliplatine	<i>Eloxatine</i>	Flacon de solution dosée à 50 et 100 mg	Alkylant
raltirexed	<i>Tomudex</i>	Flacon dosé à 4 mg	Antimétabolite
tégafur – uracile	<i>UFT</i>	Gélule à 100 mg de tégafur et 224 mg d'uracile	Prodrogue du 5FU – Antimétabolite
capécitabine	<i>Xeloda</i>	Comprimé 150 et 500 mg	Prodrogue du 5FU – Antimétabolite

Protocoles de chimiothérapie

Le composé essentiel du traitement du cancer colorectal est le 5-fluoro-uracile (5FU). Il se décompose en 5-fluoro-uridine triphosphate qui est incorporé dans l'ARN et en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate, inhibiteur de la thymidilate synthétase et donc de l'ADN.

Le 5FU a été utilisé seul pendant 30 ans, en bolus IV. Puis associé à des immunomodulateurs qui permettent d'augmenter l'anabolisme du 5FU, de favoriser son incorporation dans les acides nucléiques et de potentialiser son effet sur sa cible principale qui est la thymidilate synthétase. Ont été ou sont utilisés : le lévamisole, le méthotrexate, le cyclophosphamide, l'acide folinique, l'oxaliplatine, l'irinotécan et aujourd'hui des thérapeutiques ciblées.

La survie des malades atteints de cancer avancé est ainsi passée de 6 mois sans traitement à 10-12 mois après l'introduction des chimiothérapie à base de 5FU, à plus de 20 mois aujourd'hui avec les thérapeutiques ciblées.

► Chimiothérapie adjuvante

En complément du geste chirurgical, l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidine, **dans les stades III**, est aujourd'hui totalement démontré avec des gains obtenus en termes de survie des malades même âgés. Les résultats **pour les stades II** restent controversés, un bénéfice existerait pour certains malades à risque élevé de rechute (occlusion, perforation, etc.).

Le protocole standard a longtemps été l'association 5 FU – acide folinique [*Fufo*] ou LV5FU2 en fonction de leur schéma d'administration. L'association qui aujourd'hui a obtenu l'AMM et est devenue le traitement de référence dans les stades III est l'association 5FU – acide folinique – oxaliplatine ou *FolFox* administrée pendant 6 cycles mensuels.

► Chimiothérapie pour maladie métastatique

• Protocoles standards

Le protocole standard a longtemps été l'association 5 FU acide folinique (*Fufo*) avec de très nombreux schémas différents. Les variables portent sur les doses d'acide folinique, sur le nombre de jours de traitement et le nombre de perfusions (voir les protocoles ci-après). Une grande riva-

lité existe encore entre le protocole dit de la Mayo Clinic (États-Unis) de celui dit LV5FU2 de De Gramont (France). Depuis, des études menées avec le *Fufo* en association à un autre cytotoxique se sont révélées significativement plus efficaces en taux de réponse et en survie sans progression. Les deux associations les plus utilisées en première ligne avec les mêmes résultats cliniques sont : acide folinique – 5FU – oxaliplatine (*Fol Fox*) et l'association acide folinique – 5FU – irinotécan (*FolFIRI*).

Elles peuvent être indifféremment administrées en première ou en seconde ligne, le choix portant alors sur le profil de toxicité de chaque médicament et les antécédents personnels des malades (existence de neuropathies, de diarrhées, etc.). En cas de métastases hépatiques, la prise en charge actuelle est d'administrer une chimiothérapie cytotoxique afin d'en limiter la taille et d'espérer réaliser une résection chirurgicale. Il est en effet démontré que la survie est accrue en cas de résection.

• Association aux thérapeutiques ciblées

- la première association ayant obtenu l'AMM est l'irinotécan – cétuximab après échec à un premier traitement ayant comporté de l'irinotécan **dans les tumeurs surexprimant l'EGFr**;
- la seconde validée elle aussi par l'AMM est une association de 5FU – acide folinique – irinotécan et de bévazumab administrée en première ligne thérapeutique.

Ces associations ont montré des résultats en termes de survie sans progression ou de survie globale très intéressants, mais en revanche les anticorps monoclonaux, administrés en monothérapie, présentent des résultats très décevants.

► Chimiothérapie per os

Ont été commercialisés ces dernières années des précurseurs oraux du 5FU. Ils ont obtenu l'AMM en 1^{re} ligne dans les cancers colorectaux métastatiques : l'UFT (tégaflur + uracile) en association avec l'acide folinique et la capécitabine en monothérapie. Des effets indésirables, tels qu'un syndrome « main-pied », ne sont pas négligeables.

Ils peuvent aussi être associés à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan avec des résultats identiques à ceux des protocoles administrés par voie intraveineuse.

Tableau 31.7. Associations possibles d'anticancéreux dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM).

1 ^e ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne (en fonction de la tolérance et de l'état général du malade)
<i>FolFox</i> ou <i>Xelox</i>	<i>FolFIRI</i>	5FU en perfusion continue
<i>FolFIRI</i> ou <i>Capeiri</i>	<i>Folfox</i>	<i>Irinox</i>
bévazumab associé au <i>Fufo</i> ou <i>FolFIRI</i>	cétuximab associé à l'irinotécan	Toute association non utilisée en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne – ou monothérapie (hors anticorps monoclonal)
ralitrexed	bévazumab associé au <i>Fufo</i> ou <i>FolFox</i>	
capécitabine		
UFT	irinotécan en monothérapie	

► Protocole FolFIRI = 5FU – acide folinique – irinotécan

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
irinotécan	180	X	IV sur 30 à 90 min
acide folinique	200	X	IV de H0 à H2
5-fluoro-uracile	400	X	Bolus à H2
	2 400 à 3 000	X	De H2 à H48

Rythme : toutes les 2 semaines.

Indications : cancer colorectal métastatique (Alberts, 1999).

► Protocole FolFox

	mg/m ²	J1	J2	Voies d'ad.
acide folinique	400	X	X	IV en 2 heures
oxaliplatine	100	X		IV en 2 heures
5-fluoro-uracile	2 400 à 3 000	X	X	IV en continu de H2 à H48

Ce schéma est le FolFox 6.

Variantes : FolFox 4 : 85 mg/m² d'oxaliplatine et FolFox 7 : 130 mg/m² d'oxaliplatine.

Rythme : toutes les 2 semaines.

Indications : cancer du côlon et du rectum métastaté (De Gramont, 1995).

► Protocole CAPOX – XeLOX

	mg/m ²		Voies d'ad.
capécitabine	2 000/j	J1 à J14	Per os – en 2 prises
oxaliplatine	130	J1	IV

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancers du côlon métastatique.

► Protocole bévazumab + IFL

	mg/m ²		Voies d'ad.
bévazumab	5	J1 et J14	IV en 90 min
irinotécan	125	J1	IV
5-fluoro-uracile	500	J1,8,14,21, 28	
acide folinique	20	J1,8,14,21, 28	

Variantes : en association au FolFox ou au FolFIRI.

Rythme : toutes les 4 semaines.

Indications : cancers du côlon métastatique en 1^{re} ligne.

► Protocole cétuximab – irinotécan

	mg/m ²		Voies d'ad.
cétuximab	400 puis 250	J1 Hebdomadaire	IV
irinotécan	125	Hebdomadaire	IV

Variantes : irinotécan : 185 mg/m² tous les 15 jours.

En association au FolFox ou au FolFIRI.

Rythme : hebdomadaire.

Indications : cancers du côlon métastatique.

► Protocole IRINOX

	mg/m ²		Voies d'ad.
oxaliplatine	85 à 110	J1	IV
irinotécan	150 à 250	J1	IV

Rythme : Toutes les 3 semaines.

Indications : cancers du côlon métastatique.

► Protocole FUFOL

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
acide folinique	200-500	J1	IV
5-fluoro-uracile	350-600	J1 à J5	IV

Rythme : toutes les 3-4 semaines, pendant 6 mois à 1 an.

Indications : cancer colorectal et cancer colique.

Remarques : de très nombreux protocoles associent le 5FU et l'acide folinique. Trois doivent être signalés :

- De Gramont : LV5-FU2 à J1 et J2 acide folinique 200 mg/m² sur 2 heures et 5FU 400 mg/m²/en bolus puis 5FU 600 mg/m² en perfusion continue sur 22 heures. Schéma répété toutes les 2 semaines, pendant au moins 6 mois. Ce protocole est la référence pour beaucoup d'équipes françaises.
- Mayo Clinic : FUFOL de J1 à J5, acide folinique 20 mg/m² et 5FU 425 mg/m² en perfusion continue. Schéma répété toutes les 4 semaines, pendant au moins 6 mois. C'est le protocole de référence international.
- Machover : FU HDA de J1 à J5, acide folinique 200 mg/m² en bolus et à J1 5FU 400 mg/m² en perfusion continue sur 22 heures. Schéma répété toutes les trois semaines, pendant au moins 6 mois. Un protocole dit Machover modifié comporte de l'Elvorine à la dose de 100 mg/m².

Le lévamisole remplaçait l'acide folinique. Il était administré à la dose de 150 mg/j pendant 3 jours tous les 14 jours pendant 1 an. (De Gramont, 1988 ; Machover, 1986 ; Poon, 1989 ; Petrelli, 1989).

CONCLUSION

Le cancer colorectal de par sa fréquence et sa gravité est un problème de santé publique. La chirurgie, la coloscopie et les chimiothérapies ont permis d'améliorer encore les résultats obtenus. Depuis le début des années 1990, la chimiothérapie du 5FU en association est incontournable et est un progrès notable, tant dans la durée que la qualité de vie. L'apport des nouvelles molécules, particulièrement l'oxaliplatine, et l'irinotécan est indéniable. Mais aujourd'hui avec les thérapeutiques ciblées, ce sont des améliorations en termes de survie qui ont été obtenues modifiant profondément en l'espace de 2 ans les standards de traitement. Les associations avec des traitements *per os* ont fait leur apparition, avec des résultats similaires à la voie systémique : cela est particulièrement remarquable dans cette maladie.

De nombreuses molécules ciblées sont en cours de développement (anticorps ou inhibiteurs d'oncogène) devant apporter dans les années prochaines d'autres associations. Pour les stades précoces, l'utilisation des traitements adjuvants est totalement validée. La recherche passe par la détermination de facteurs pronostiques probablement moléculaires pour encore améliorer la prise en charge des malades.

CANCER DU RECTUM

► Particularités du cancer rectal par rapport au cancer colorectal

En France, 10 000 cas par an, de prédominance masculine, son taux est stable depuis 20 ans. La survie à 5 ans est de 40 à 50 %.

Généralités

La situation profonde du rectum dans la région pelvienne est responsable de la fréquence des récidives locales et des métastases viscérales. Le problème fondamental est la conservation sphinctérienne. La chirurgie rectale a progressé.

Les signes cliniques sont :

- émissions muco-glaireuses avec présence de sang ;
- épreintes douloureuses (faux besoins) ;
- alternance de diarrhées/constipation.

Les tests de dépistage sont :

- toucher rectal ;
- coloscopie ;
- écho-endoscopie et IRM.

Une meilleure sélection des sujets pouvant bénéficier d'une intervention conservatrice et d'une radiothérapie préopératoire est réalisée.

Stratégie thérapeutique

Le choix de la stratégie est pluridisciplinaire, et fait intervenir oncologue, radiothérapeute, gastro-entérologue, chirurgien, etc.

L'exérèse du mésorectum a diminué l'incidence des récidives. La *chirurgie* peut être ou non conservatrice.

La **radiothérapie** en préopératoire diminue les récidives mais pas la survie.

La **chimiothérapie** en adjuvant n'a pas fait preuve de son intérêt mais nombreux sont ceux qui traitent les cancers rectaux comme ceux du côlon et prescrivent un **FolFOX** en traitement adjuvant. L'association utilisée peut être aussi le *5FU-acide folinique*. Il en est de même pour les stades métastatiques.

La surveillance passe par la détection des récidives loco-régionales et hépatiques, par des examens cliniques et endoscopiques (écho-endoscopie).

Le pronostic des cancers du rectum est étroitement lié à leur stade évolutif. La chirurgie est le seul traitement curatif.

CANCER DU SEIN

GÉNÉRALITÉS

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins. 12 000 femmes sont décédées de ce cancer en France en 2005, et près de 43 000 nouveaux cas apparaissent par an. Une femme sur 10 développera un cancer du sein. Cette forte incidence (+ 1,5 %/an) s'explique par un diagnostic plus précoce, notamment dans le cadre des campagnes de dépistage systématiques.

Seules 5 % des patientes présentent d'emblée un cancer du sein au stade métastatique, mais 30 à 50 % des patientes avec un cancer initialement localisé développeront des métastases. La place de la chirurgie et de la chimiothérapie adjuvante est donc fondamentale dans la prise en charge des cancers du sein. Des progrès ont été réalisés aussi au stade métastatique avec un gain en survie globale.

► Épidémiologie

L'incidence varie avec l'âge. Exceptionnelle avant 30 ans, rare de 35 à 40 ans, elle augmente fortement de 40 à 50 ans, d'où l'intérêt des campagnes de dépistage entre 50 et 70 ans. L'incidence est maximale entre 60 et 65 ans.

Le taux de survie globale est stationnaire, de 70 % à 5 ans et de 50 % à 10 ans.

Sans envahissement ganglionnaire et sans métastase, la survie à 5 ans est de 95 %. Au stade métastatique, elle n'excède pas 20 %. La courbe de mortalité s'améliore. D'une part, le diagnostic est plus précoce et d'autre part, il faut noter l'amélioration et la plus large utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Les principaux facteurs de risque identifiés sont : les cas familiaux (1^{er} et 2^e degré), la prédisposition génétique familiale (BRCA1,2 ou 3), l'hyperœstrogénie (puberté précoce, nulliparité, première grossesse tardive, ménopause tardive), le traitement hormonal substitutif œstroprogestatif (THS) de la ménopause pris pendant plus de 5 ans (surrisque prouvé).

► Signes cliniques

Les signes cliniques sont assez frustrés pour les petites tumeurs. Par exemple, la douleur n'est, la plupart du temps, pas un élément diagnostique. Organe externe, il est accessible à la palpation. C'est donc là que se situe le premier acte de dépistage : autopalpation par la femme ou annuellement palpation par un médecin. Il ne faut pas oublier les nombreuses pathologies bénignes du sein : mastopathies, kystes, etc. L'inspection doit être bilatérale et comparative.

Seront évaluées, en cas de tumeur localisable : l'adhérence aux tissus adjacents, la palpation de ganglions axillaires, la peau du sein (ulcération, rétraction mamelonnaire) et la présence d'écoulement mamelonnaire.

En cas de doute, une mammographie doit être réalisée.

► Classification

En 2002 l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a publié une nouvelle version de la classification TNM en plus de la taille de la tumeur : tumeur primitive (T0 à T4), et pour les tumeurs évoluées, les adénopathies régionales (N0 à N3) et les métastases à distance (M0 à M1). Cette version a redéfini en profondeur le statut ganglionnaire et prend en compte les nouvelles techniques de détection des cellules cancéreuses (immunohistochimie, RT-PCR, etc.). La détection des récepteurs hormonaux permet de mettre en évidence pour les récepteurs aux œstrogènes : les tumeurs RE +, où un bénéfice peut être attendu de l'hormonothérapie, et les tumeurs RP + ou – pour les récepteurs à la progestérone.

La détection du statut HER2/neu ou ErbB2 doit être systématiquement recherchée ; sa surexpression étant connue pour être un facteur de mauvais pronostic, elle est aussi la cible d'une thérapeutique ciblée : le trastuzumab (*Herceptin*).

Deux autres classifications complémentaires sont utilisées : la classification histopronostique de Scarf, Bloom et Richardson (SBR I, II ou III) et la classification des signes évolutifs locaux (PeV 0,1,2 ou 3).

Les formes histologiques les plus fréquentes sont les carcinomes. Il est distingué les carcinomes infiltrants d'origine canalaire (près de 80 % des cas) ou lobulaire et les carcinomes inflammatoires.

► Diagnostic-dépistage

La mammographie (examen de référence) et l'examen clinique, puis la confirmation par histologie sont les éléments du diagnostic. La mammographie est systématique depuis la mise en place du Plan cancer en mars 2004 et s'effectue tous les 2 ans pour les patientes âgées de 50 à 74 ans.

Chez les femmes à risque, le dépistage peut débuter plus tôt, et être renouvelé tous les ans. La découverte d'une tumeur mammaire se fait souvent par l'autopalpation qui conduit la patiente à consulter. En effet, les symptômes sont rares et le plus souvent liés à une tumeur inflammatoire (rougeur, chaleur) ou plus avancée ; il s'agira alors

de symptômes liés aux localisations métastatiques (douleurs osseuses, troubles pulmonaires, etc.).

La mammographie est le seul examen qui réponde aux critères d'un test de dépistage utilisable à grande échelle, simple, rapide et sans danger. L'IRM est de plus en plus utilisée comme outil de confirmation.

La biopsie de la tumeur est réalisée par une biopsie/aspiration, par un mammotome ou par microbiopsie au pistolet automatique.

Le bilan d'extension comprend une échographie hépatique, une scintigraphie osseuse, une radiologie pulmonaire.

► Surveillance

L'examen clinique rigoureux, la mammographie et le dosage du CA 15-3 constituent les éléments de base de la surveillance.

Même correctement traitées, les patientes atteintes d'un cancer du sein sont exposées à des rechutes locales ou métastatiques ; c'est pourquoi une surveillance étroite est instaurée dès la fin des traitements.

Celle-ci consiste au minimum en un examen clinique tous les 6 mois et une mammographie annuelle (recommandations de l'Anaes) pendant plusieurs années : 20 ans sont préconisés. Cette surveillance peut être effectuée par l'un ou l'autre des acteurs de la prise en charge et/ou le gynécologue et/ou le médecin généraliste. De plus, l'apparition de complications éventuelles liées aux traitements est à surveiller : effets secondaires liés à l'hormonothérapie ou à la chimiothérapie à long terme (insuffisance cardiaque ou leucémie secondaire). Il est également important de connaître le préjudice psychologique chez ces patientes, les troubles menstruels et de fertilité et, dans 10 à 15 % des cas, les lymphœdèmes qui peuvent survenir même à distance du traitement initial, et pour lesquels des séances régulières de drainage lymphatique manuel ont une action symptomatique.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge optimale fait appel à des techniques multiples mais coordonnées : traitements locaux (chirurgie-radiothérapie) et prévention ou traitement des métastases (hormonothérapie, chimiothérapie) nécessitant une concertation entre l'oncologue, le chirurgien et le radiothérapeute. La mise à disposition d'un anticorps anti-HER2, le trastuzumab (*Herceptin*), en monothérapie puis en association à la chimiothérapie cytotoxique, aux stades métastatiques puis en adjuvant, a profondément modifié les stratégies thérapeutiques ces 5 dernières années.

Chirurgie

Grâce à des diagnostics de plus en plus précoces, le plus souvent l'exérèse est complète. Elle se limite à une tumorectomie (appelé traitement conservateur) avec néanmoins un curage axillaire pour préciser la présence et le

nombre de ganglions envahis, ce qui détermine la stratégie thérapeutique. Parfois, pour de volumineuses tumeurs est encore réalisée une mastectomie. Pour éviter les curages axillaires responsables de séquelles (« gros bras »), certaines équipes utilisent la technique du ganglion sentinelle.

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique d'une tumeur. La technique de la biopsie du ganglion sentinelle a pour objectif l'identification de ce(s) ganglion(s) par injection d'un colorant et/ou d'un colloïde radioactif et son exérèse pour étude anatomopathologique. Elle permet de focaliser l'analyse histopathologique sur un petit nombre de ganglions. Dans la prise en charge du cancer du sein, cette technique est considérée comme prometteuse : elle permet de diagnostiquer l'envahissement ganglionnaire et pourrait constituer une alternative au curage axillaire (CA). Dans le contexte de la généralisation du dépistage du cancer du sein, elle s'appliquera tout particulièrement aux tumeurs de petite taille avec risque d'envahissement ganglionnaire faible. La conservation du sein nécessite une radiothérapie complémentaire délivrée sur le sein et la chaîne axillaire... La reconstruction mammaire passe par la reconstruction prothétique.

Le statut HER2 doit être recherché sur toute tumeur mammaire prélevée, il conditionne la stratégie thérapeutique (Cf. thérapie ciblée).

Radiothérapie

Elle se fait par cobaltothérapie ou par curiethérapie dans le cadre des traitements conservateurs. L'intérêt de la radiothérapie postopératoire au cours d'une chimiothérapie adjuvante est démontré.

Hormonothérapie

Elle est employée quel que soit le statut des récepteurs hormonaux mais son efficacité est plus forte en cas de présence de récepteurs RE+. Sont principalement utilisés des antiœstrogènes qui diminuent le taux ou l'action des œstrogènes. **Ils ne sont administrables qu'à la femme ménopausée sauf le tamoxifène.**

Le tamoxifène est l'antiœstrogène de première génération utilisable en traitement adjuvant comme métastatique, **chez les patientes ménopausées ou non.** Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) de deuxième génération : anastrozole (Arimidex), létrozole (Fémar) ou l'exémestane (Aromasine) sont utilisés prioritairement au tamoxifène ou en relais après 2 à 3 ans de traitement.

La durée du traitement par hormonothérapie doit être de 5 ans.

En période préménopausique, la suppression ovarienne par agonistes de la LHRH est la seule méthode hormonale soustractive.

Aucun traitement hormonal n'a fait la preuve de son effet préventif dans le cancer du sein.

Chimiothérapie cytotoxique

Elle est pratiquée en postopératoire comme dans les formes métastatiques. Dans les formes métastatiques, le choix entre chimio- et hormonothérapie dépend du statut ménopausique, de l'âge, de la présence de récepteurs hormonaux, de la localisation des métastases et le cas échéant, du délai d'apparition de la rechute.

La connaissance du statut HER2 est indispensable dans toutes les situations cliniques.

La chimiothérapie des cancers au stade métastatique n'est jamais curative.

Chimiothérapie adjuvante

L'apport d'un traitement adjuvant est incontestable sur le risque de récurrence chez les femmes ménopausées ou non. Il semble néanmoins être plus bénéfique aux femmes les plus jeunes et à celles ayant des ganglions envahis. L'association de type CMF (cyclophosphamide – méthotrexate – 5FU) a été longtemps un standard, mais les associations comportant une anthracycline (FAC, FEC) l'ont supplantée dans les années 1990 avec un bénéfice absolu de plus de 10 % chez les femmes non ménopausées et de 3 % chez les femmes ménopausées. Six cycles sont nécessaires.

Puis sont apparus les taxanes : paclitaxel et docétaxel. Les associations aux anthracyclines soit en traitement combiné, soit en traitement séquentiel ont montré des résultats positifs en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Ils sont devenus les standards des années 2000.

Les standards actuels sont les suivants (Saint-Gallen, 2005) :

- **tumeurs N+, RH-** : 3 FEC100 + 3 Taxotère **ou** 4 AC60 + 4 paclitaxel 175 **ou** 6 TAC (avec GCSF) ;
- **tumeurs N+, RH+** : 3 FEC100 + 3 Taxotère **ou** 4 AC60 + 4 paclitaxel 175 **ou** 6 TAC (avec GCSF) **ou** 6 FEC100 ;
- **tumeurs N-** : 6 FEC100 **ou** 4 AC60.

Depuis 2005, les résultats de 5 essais ont démontré l'intérêt du traitement par trastuzumab (*Herceptin*) en termes de survie sans récurrence chez les malades surexprimant HER2. Une association taxane-trastuzumab est le traitement standard des patientes surexprimant HER2 avec ou sans atteinte ganglionnaire. Il fut l'objet en octobre 2005 du premier Protocole temporaire thérapeutique (PTT) de l'INCa. La surexpression d'HER2 est mesurée sur les cellules tumorales par immunohistochimie (ICH) : elle doit être maximale (3+).

Chimiothérapie au stade métastatique

Le traitement des stades métastatiques a fortement évolué ces dernières années en fonction des résultats du traitement adjuvant. En déplaçant les molécules les plus actives (anthracyclines, taxanes, etc.) des premières lignes métastatiques vers l'adjuvant, le traitement de la 1^{re} rechute métastatique sera fortement influencé par l'association

utilisée en adjuvant et le délai entre le traitement adjuvant et la rechute. Il en sera de même pour toutes les rechutes suivantes.

Les associations les plus efficaces sont celles à base de taxanes et d'anthracyclines : TAC, TEC. Des molécules comme la vinorelbine, l'ifosfamide, le carboplatine, etc. peuvent être utilisées.

La recherche du statut HER2 doit être effectuée. En cas de positivité, la priorité sera donnée aux associations avec le trastuzumab.

Thérapeutiques ciblées

À l'heure actuelle, le trastuzumab (Herceptin), anticorps monoclonal anti-HER2, a une AMM dans le cancer du sein en traitement adjuvant ou en traitement métastatique. Inhibant la dimérisation du récepteur HER2 (récepteur d'un facteur de croissance épidermoïde), il entraîne le blocage des effets mitogéniques du ligand. Connue pour être un facteur pronostique péjoratif, sa recherche est indispensable sur toute tumeur mammaire préalablement à l'utilisation de l'anticorps : il est surexprimé dans 15 % des tumeurs localisées et 30 % des tumeurs métastatiques. Sa principale toxicité est cardiaque : il nécessite un suivi régulier de la fonction d'éjection ventriculaire. Il ne doit pas être administré avec les anthracyclines, un délai doit être respecté entre les deux administrations.

Le bévacicumab (Avastin) est un anticorps monoclonal anti-VGEF. Il a obtenu l'AMM dans le traitement en 1^{re} ligne du cancer du sein métastatique en association au taxol. L'action du bévacicumab sur le VGEF réduit la vascularisation des tumeurs, inhibant ainsi la croissance tumorale, en empêchant la fixation du VGEF à la surface des cellules endothéliales. Les principaux effets indésirables rencontrés sont des perforations gastro-intestinales,

des hémorragies. L'intérêt du bévacicumab est *a minima* de doubler la médiane de survie sans progression par rapport aux patientes traitées par taxol seul.

Le lapatinib (Tyverb) est un inhibiteur des tyrosine-kinases. Il est utilisé par voie orale en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2, chez des patients réfractaires ayant reçu un traitement incluant une anthracycline, un taxane et le trastuzumab et en progression et pour lesquelles la poursuite ou la reprise du trastuzumab ne sont pas indiquées. Le lapatinib est soumis pour le moment à une ATU nominative. Son utilisation est associée à un risque de cardiotoxicité.

Traitement per os

La capécitabine (Xéroda) et la vinorelbine (Navelbine) sont utilisables soit en association avec des molécules administrées par voie intraveineuse, soit entre elles. L'association capécitabine – docétaxel a même été l'une des plus anciennes études de première ligne à avoir montré des résultats positifs en termes de survie. Les traitements par voie orale permettent une prise en charge au domicile facilitée.

MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

Médicaments

Voir tableau 31.7.

Tableau 31.7. Médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
Hormonothérapie			
Antiœstrogènes			
tamoxifène	Kessar, Lesporène, Nol vadex, Oncotam, Tamoxifène Ge Tamofène	Comprimé à 10, 20, 30 et 40 mg	Agoniste et antagoniste des récepteurs œstrogéniques
fulvestrant	Faslodex	Seringue de 250 mg	Antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes
torémifène	Fareston	Comprimé à 60 mg	Agoniste et antagoniste des récepteurs œstrogéniques
Antiaromatases			
exémestane	Aromasine	Comprimé à 25 mg	L'aromatase est un système enzymatique qui transforme les androgènes en œstrogènes
anastrozole	Arimidex	Comprimé à 1 mg	
formestane	Lentaron	Flacon à 250 mg	
létrozole	Fémara	Comprimé à 2,5 mg	

Tableau 31.7. Médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein. (Suite)

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
Progestatifs			
acétate de médroxyprogestérone	Dépoprodasone	Ampoule à 250 et 500 mg	Par inhibition de l'axe hypothalamo-ovarien, ils diminuent le taux d'estradiol
	Farlutal	Ampoule et comprimé à 500 mg	
acétate de mégestrol	Mégace	Comprimé à 160 mg	
Analogues LHRH			
goséréline	Zoladex	Implant à 3,6 mg	Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et diminution des œstrogènes
leuproréline	Enantone	Flacons à 3,75 et 11,25 LP mg	
Chimiothérapie cytotoxique			
capécitabine	Xeloda	Comprimés dosés à 500 et 150 mg	Antimétabolite
cisplatine	Cisplatyl, Cisplatine Ge	Flacon lyophilisé ou forme liquide prête à l'emploi à 10, 25 et 50 mg	Alkylant
cyclophosphamide	Endoxan	Comprimé à 50 mg et flacon à 500 et 1 000 mg	Alkylant
docétaxel	Taxotère	Flacons à 20 et 80 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la tubuline
doxorubicine = adriamycine	Adriblastine, Doxorubicine Ge	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution injectable prête à l'emploi à 10 mg/ 5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/ 100 mL	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
doxorubicine liposomale	Myocet	Flacons de doxorubicine à 60 mg et flacons de liposomes/solvant	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
doxorubicine pegylée	Caelyx	Flacons à 20 et 50 mg	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
épirubicine	Farmorubicine	Flacon à 10, 50 et 150 mg à dissolution rapide Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
ifosfamide	Holoxan	Flacon à 1 et 2 g	Alkylant
5-fluoro-uracile	FluoroUracile Ge	Flacon à 50 mg/mL soit 250, 500 et 1 000 mg	Antimétabolite
méthotrexate	Lédertrexate, Méthotrexate Ge	Comprimé à 2,5 mg Lyophilisat ou ampoule prête à l'emploi à 5, 20, 25, 50, 100 et 500 mg et à 1 et 5 g	Antimétabolite
mitoxantrone	Novantrone Mitoxantrone Gé	Flacon à 10, 20 et 25 mg	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
paclitaxel	Taxol Paclitaxel Gé	Flacon à 30, 100, 150 et 300 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline
pirarubicine	Theprubicine	Flacon à 10, 20 et 50 mg	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
vinorelbine	Navelbine	Flacon à 50 mg/5 mL Gélules à 2 à et 30 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la tubuline
Thérapeutiques ciblées			
lapatinib	Tyverb (ATU nominative)	Comprimés à 250 mg	Inhibiteur de tyrosine-kinase
bévacizumab	Avastin	Flacons à 100 et 400 mg	Anticorps monoclonal anti-VEGF
trastuzumab	Herceptin	Flacon à 150 mg	Anticorps monoclonal anti-HER2

Remarques :

- il existe des variantes avec le cyclophosphamide utilisé à la dose de 400 ou 600 mg/m² en dose unique à J1 ou 100 mg/m² *per os* de J1 à J14 ;
- le Méthotrexate doit obligatoirement être perfusé avant le 5-fluoro-uracile (Bonadonna, 1981).

Protocoles utilisés dans le traitement du cancer du sein

La composition des principaux protocoles est précisée ci-après.

► Protocole CMF

	mg/m ²	J1	J8	Voies d'ad.
cyclophosphamide	600	X	X	IV 30 min
méthotrexate	40	X	X	IV 30 min
5-fluoro-uracile	600	X	X	IV 30 min

Rythme : toutes les 3 ou 5 semaines, pendant 6 cycles.

Indications : cancer du sein. En traitement adjuvant en cas de contre-indication aux anthracyclines.

► Protocole EC

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
épirubicine	40 à 120	X	IV
cyclophosphamide	600	X	IV

Rythme : toutes les 2-3 semaines.

Indications : cancer inflammatoire du sein.

Remarque :

- dans le protocole SIM 85 (Sein inflammatoire métastatique 1985), les posologies sont différentes :
 - épirubicine = 75 mg/m²,
 - cyclophosphamide = 1 200 mg/m² tous les 15 jours pendant 4 à 6 cycles ;
- autre posologie pour l'épirubicine = 20 mg/m² (Culine, 1993).

► Protocole FAC

	mg/m ²	J1	J8	Voies d'ad.
5-fluoro-uracile	500	X	X	IV
doxorubicine	60	X		IV
cyclophosphamide	500	X		<i>per os</i>

doxorubicine = adriamycine

Rythme : toutes les 3 semaines, pendant 6 cycles.

Indications : cancer du sein en traitement adjuvant.

Remarque : certains protocoles comportent :

- doxorubicine = 30 mg/m² à J1 et J8 et 50 ou 75 mg/m² à J1 ;
- cyclophosphamide = 100 mg/m² à J1 et J14 (Smalley, 1977 ; French Epirubicin Study Group, 1988).

► Protocole FEC

	mg/m ²	J1	J8	Voies d'ad.
5-fluoro-uracile	600	X	X	IV
épirubicine	50	X		IV
cyclophosphamide	600	X		IV

Rythme : toutes les 3 semaines, pendant 6 cycles.

Indications : cancer du sein.

Variante : autres doses d'épirubicine = 75 et 100 mg/m². Dans les stades métastatiques, il sera préféré un FEC avec une dose d'épirubicine de 100 mg/m² (3 cycles) suivi de 3 cycles séquentiels de 100 mg/m² de docétaxel.

► Protocole ET

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
épirubicine	75	X	IV
docétaxel	75	X	IV

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du sein.

► Protocole docétaxel – capécitabine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
capécitabine	1 800 à 2 000	J1 à J14	<i>per os</i>
docétaxel	75	X	IV

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du sein.

► Protocole docétaxel – trastuzumab

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
docétaxel	75-100	J2	IV
trastuzumab	4 mg/kg puis 2 mg/kg	J1, 8 et 15	IV

Variante : administration de trastuzumab toutes les 3 semaines à une dose initiale de 8 puis 6 mg/kg.

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du sein

► Protocole FUN

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. ad.
5-fluoro-uracile	750	X	X	X	X	X	IV
vinorelbine	30	X				X	IV

vinorelbine : *Navelbine*.

Rythme : toutes les 3 semaines, pendant 6 cycles.

Indications : cancer du sein (Marty, 1992 ; Dieras, 1990).

► Protocole TAC : docétaxel – doxorubicine – cyclophosphamide

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
docétaxel	75	X	IV en 1 h
doxorubicine	50	X	IV bolus
cyclophosphamide	500	X	IV bolus

T : Taxotère ou docétaxel. A : adriamycine ou doxorubicine.

Rythme : toutes les 3 semaines + G-CSF.

Indications : cancer du sein métastaté (Nabholtz, 1998).

► Protocole TEC : paclitaxel – épirubicine – cyclophosphamide

Rythme : toutes les 3 semaines.

Indications : cancer du sein métastaté (Nabholtz, 1998).

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
paclitaxel	225	X	IV en 1 h
épirubicine	50	X	IV bolus
cyclophosphamide	500	X	IV bolus

T : Taxol ou paclitaxel.

► Protocole vinorelbine – capécitabine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
vinorelbine	60	J1, J8	Per os
capécitabine	1 650 à 2 000	J1 à J15	Per os

Rythme : toutes les 4 semaines.

Indications : cancer du sein.

Les protocoles de taxanes en administration hebdomadaire sont parfois utilisés :

- **docétaxel :** 45 mg/m² en perfusion de 30 min ;
- paclitaxel : 90 mg/m² en perfusion d'une heure ;
- pendant 4 semaines suivies de 2 semaines de repos.

CONCLUSION

En dépit de l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, le cancer du sein reste une maladie grave.

En situation adjuvante, des progrès spectaculaires ont été réalisés : chirurgie de moins en moins mutilante, traitements adjuvants de plus en plus adaptés au statut hormonal ou cellulaire (statut HER2) et de plus en plus codifiés. Au stade métastatique, l'apport des taxanes a été majeur. Les thérapies ciblées s'incorporent peu à peu aux stratégies thérapeutiques. De très nombreuses molécules sont en développement. La finalité est d'améliorer la survie de cette maladie toujours incurable.

L'intérêt majeur du dépistage n'est plus à démontrer car il détecte le cancer à un stade précoce avant l'atteinte ganglionnaire, améliore le taux de survie et permet une chirurgie conservatrice.

CANCER DE L'OVAIRE

GÉNÉRALITÉS

Le cancer de l'ovaire est une cause importante de mortalité féminine. C'est le quatrième cancer chez la femme, après le sein, le col utérin et l'endomètre. En France, 3 500 à 4 000 cas par an avec 2 600-2 800 morts. C'est 5 % des causes de mortalité par cancer chez la femme, soit une femme sur 70.

Du point de vue thérapeutique, de nombreux progrès ont été réalisés dans les années 1995-2000 avec l'introduction des taxanes. Depuis les traitements sont standardisés mais peu de nouveautés sont apparues, notamment aucune thérapie ciblée n'est indiquée dans cette maladie qui reste d'un sombre pronostic.

• Épidémiologie

Certaines femmes ont un risque accru de cancer de l'ovaire : âge avancé, nulliparité, origines nord-américaines ou nord-européennes, antécédents familiaux de cancer de l'ovaire (**place du gène BRCA 1 ou 2**), traitement hormonal de la ménopause, traitement de la stérilité par stimulation ovarienne, etc.

Le taux de survie des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce est significativement supérieur à celui des femmes présentant une maladie plus évoluée. Chez la grande majorité des femmes, le diagnostic est effectué à un stade tardif. La survie à 5 ans tous stades confondus est de 30 à 40 %.

Les signes cliniques sont tardifs :

- gêne abdominale diffuse ;
- pesanteur, douleurs pelviennes ;
- troubles des règles, chez la femme jeune, aménorrhées, métrorragies.

Le cancer de l'ovaire peut également être asymptomatique.

• Stratification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)

Le bilan d'extension définit le stade et les examens d'anatomopathologie précisent le grade. La classification est celle de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (tableau 31.8).

Tableau 31.8. Classification FIGO du cancer de l'ovaire.

Stades	Localisations de la tumeur	Proportions (%)
Stade I	Tumeur limitée aux ovaires	15
Stade II	Tumeur ovarienne unilatérale ou bilatérale étendue au pelvis	10
Stade III	Tumeur ovarienne unilatérale ou bilatérale avec atteinte péritonéale extrapelvienne et/ou atteinte ganglionnaire rétropéritonéale ou inguinale	70
Stade IV	Tumeur ovarienne unilatérale ou bilatérale s'accompagnant de métastases à distance	5

À chaque stade, trois grades A, B et C sont définis.

L'évolution des taux de survie (en %) est présentée dans le tableau 31.9.

Tableau 31.9. Taux de survie dans le cancer de l'ovaire.

Stades/années	1970	1994
Stade I	50-60	80-90
Stade II	40-60	50-60
Stade III		30
Stade III/IV	3-5	
Stade IV		5-10
Tous stades confondus	30 % à 5 ans	30 % à 10 ans

Le suivi comporte l'examen clinique, le suivi du dosage sérique du **CA 125** et de l'échographie abdo-pelvienne. Les tumeurs les plus fréquentes sont les tumeurs épithéliales (70 à 80 %) qui regroupent les tumeurs séreuses, les tumeurs mucineuses et les adénocarcinomes à cellules claires. Les autres tumeurs sont des tumeurs germinales (2 à 4 %) qui seront prises en charge différemment.

• Dépistage

Les tests de dépistage sont :

- le toucher pelvien rétrovaginal ;
- l'échographie pelvienne transvaginale ;
- le suivi du marqueur tumoral sérique **CA 125 (= anti-gène carcinologique 125)**.

Le **CA 125** est un marqueur biologique **présent chez 80 % des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, ce qui lui confère un intérêt dans le suivi de la progression de la maladie**.

Enfin, il n'existe aucun dépistage spécifique et aucune donnée ne permet actuellement de recommander un dépistage systématique chez la femme.

• Diagnostic

Suite à l'examen clinique, sera réalisée une échographie pelvienne (exploration sus-pelvienne et endo-vaginale) qui montrera une masse au contenu hétérogène, multiloculé, de paroi épaisse, d'une ascite. Un scanner ou une IRM abdomino-pelvienne permettra de vérifier l'absence de localisations péritonéales sous forme de nodules, d'ascite, d'infiltration des anses digestives. Une radiologie pulmonaire et une échographie hépatique complèteront le bilan d'extension.

Une cœlioscopie peut être prescrite en cas de diagnostic différentiel (kyste, fibromes, etc.)

Le premier geste thérapeutique est chirurgical. La laparotomie initiale permet de faire le diagnostic, le bilan d'extension et le geste thérapeutique. La qualité de l'ex-rèse chirurgicale est de première importance, « aussi complète que possible, aussi peu délabrante que possible ».

La chirurgie permet un bilan selon des règles strictes et précises : examen complet et méthodique de la cavité péritonéo-pelvienne et des chaînes ganglionnaires iliaques et lombo-pelviennes, si possible par un gynécologue spécialisé en oncologie. Des biopsies péritonéales à l'aveugle en l'absence de carcinose sont indispensables.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge est pluridisciplinaire : chirurgie et chimiothérapie cytotoxique. En 1994, une Conférence de consensus organisée par le *National Institute of Health* (NIH) américain a permis de faire le point sur le traitement.

► Pour les cancers de très faible grade ou de malignité frontière : chirurgie seule

L'hystérectomie est totale, salpingo-ovarienne bilatérale. Parfois l'utérus est préservé.

Le traitement adjuvant optimal n'est pas défini, aucun n'ayant démontré son intérêt.

► À partir du stade II : chirurgie + traitement adjuvant

L'acte chirurgical est suivi de 3 à 6 cycles de chimiothérapie. La chimiothérapie doit débuter moins de 1 mois après et doit durer un minimum de 6 cycles à 21-28 jours d'intervalle. Elle doit toujours comporter un sel de platine : cisplatine ou carboplatine (équivalence d'efficacité dans cette indication). L'association de référence est le paclitaxel – platine.

Si la malade est en échec, une chimiothérapie de seconde ligne est entreprise, à base de topotécan et/ou de doxorubicine pégylée (dose et schéma de l'AMM). Si la malade est en rémission, une intervention chirurgicale dite de « second look » ou de deuxième intention n'est pratiquée que si les résultats prévisibles sont susceptibles de modifier le traitement ultérieur. Elle permet de vérifier l'absence de résidu microscopique.

Si la pathologie réascendonne après un intervalle libre suffisant, il est possible de reprendre le protocole de chimiothérapie reçu en première ligne.

La place de la chimiothérapie intrapéritonéale reste à définir. En améliorant les concentrations *in situ* avec un passage systémique faible qui limite les effets indésirables, le concept est intéressant, la réalisation plus complexe. Les médicaments administrés sont les dérivés du platine et le paclitaxel.

L'apparition d'une résistance acquise à la chimiothérapie est la principale limite à l'efficacité du traitement. La résistance au platine sera déclarée si la rechute intervient dans les 6 mois suivant l'arrêt du premier traitement. Pour les rechutes tardives, le traitement sera chirurgical en cas de reprise localisée, il sera à base de chimiothérapie avec platine (possibilité de refaire paclitaxel-platine) en cas de rechute péritonéale ou à distance.

MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Médicaments utilisés dans le traitement du cancer de l'ovaire

Voir tableau 31.10.

Protocoles de chimiothérapie

► Protocole standard

Les traitements des années 1980 cisplatine – cyclophosphamide [C + P] cisplatine – adriamycine – cyclophosphamide [CAP] laissent la place à l'association paclitaxel – carboplatine.

► Protocole alternatif

À efficacité similaire, une alternative est la substitution du cisplatine par du carboplatine, en raison de la toxicité moindre tant sur le plan neurologique, rénal, auditif que gastro-intestinal. La toxicité hématologique est compensée par une individualisation de la posologie du carboplatine sur des paramètres pharmacocinétiques (méthode de Calvert) : prescription en AUC.

De même, certains utilisent le docétaxel à la place du paclitaxel dans le même type d'association dans les cancers métastatiques.

► Protocole d'avenir

L'oxaliplatine, dérivé du platine de seconde génération, possède un profil de toxicité particulier : neurotoxicité périphérique sans altération rénale. Il est parfois associé à la gemcitabine pour des protocoles de rattrapage.

Le bévaccizumab a donné quelques résultats encourageants en association avec une chimiothérapie cytotoxique en 3^e ligne à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Il ne doit pas être administré dans des situations cliniques avec un risque de perforation.

Tableau 31.10. Médicaments utilisés dans le traitement du cancer de l'ovaire.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
bévaccizumab	<i>Avastin</i>	Flacon dosé à 100 mg	Anticorps monoclonal anti-VEGF
carboplatine	<i>Carboplatine Gé</i>	Forme liquide prête à l'emploi à 50, 150 et 450 mg	Alkylant
cisplatine	<i>Cisplatyl</i> , <i>Cisplatine Gé</i>	Lyophilisé ou forme liquide prête à l'emploi à 10, 25 et 50 mg	Alkylant
cyclophosphamide	<i>Endoxan</i>	Comprimé à 50 mg et flacon à 500 et 1 000 mg	Alkylant
doxorubicine	<i>Adriablastine</i> , <i>Doxorubicine Gé</i>	Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II
gemcitabine	<i>Gemzar</i>	Flacon à 200 et 1 000 mg	Antimétabolite
ifosfamide	<i>Holoxan</i>	Flacon à 1 et 2 g	Alkylant
oxaliplatine	<i>Eloxatine</i>	Flacon dosé à 50 et 100 mg	Alkylant
paclitaxel	<i>Taxol</i> , <i>paxène</i> , <i>Paclitaxel Gé</i>	Flacon à 30, 100, 150 et 300 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline
topotécan	<i>Hycamtin</i>	Flacon de lyophilisat de 4 mg	Inhibiteur des topo-isomérases de type I
doxorubicine pégylée	<i>Caelyx</i>	Flacon de 10 mL et de 25 mL à 2 mg/mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II

La composition des principaux protocoles figure ci-après :

► Protocole CAP = CAC

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
cyclophosphamide	200	X	IV
adriablastine	30	X	IV
cisplatine	90	X	IV

cisplatine : P.

Rythme : toutes les 3 ou 4 semaines ; pendant 8 cycles.

Remarques :

- les posologies peuvent être très variables d'un centre à l'autre :
 - cyclophosphamide 200 à 600 mg/m²,
 - adriablastine 30 à 50 mg/m²,
 - cisplatine 40 à 90 mg/m²,
- nécessité d'une hyperdiurèse (Jeagan, 1977 ; Creagan, 1984 ; Knost, 1981).

► Protocole paclitaxel – cisplatine

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
paclitaxel	135 ou 175	X	IV en 24 h
cisplatine	75	X	IV bolus

Rythme : toutes les 3 semaines, pendant 6 cycles (Mac Guire, 1996).

► Protocole carboplatine – paclitaxel

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
carboplatine	AUC 5	X	IV
paclitaxel	175	X	IV

Rythme : toutes les 4 semaines.

► Protocole carboplatine – cisplatine – ifosfamide

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voies d'ad.
carboplatine	200	X			IV
cisplatine	50		X	X	IV
ifosfamide	1 500	X	X	X	IV

Rythme : toutes les 4 semaines, pendant 6 cycles (Lund, 1990).

► Protocole topotécan – carboplatine – paclitaxel

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voies d'ad.
carboplatine	AUC 5			X	IV
paclitaxel	175	X			IV
topotécan	1	X	X	X	IV

Rythme : toutes les 4 semaines.

Indication : seconde ligne.

► Protocole doxorubicine – ifosfamide

	mg/m ²		Voies d'ad.
doxorubicine pégylée	50	J1	IV
ifosfamide	1 700	J1 à J3	IV – en perfusion continue

Rythme : toutes les 4 semaines.

► Protocole CP

	mg/m ²	J1	Voies d'ad.
cyclophosphamide	600	X	IV
cisplatine	75	X	IV

cisplatine = P.

Rythme : toutes les 3 semaines, pendant 8 cycles.

Remarque : autre posologie pour le cyclophosphamide = 750 mg/m² (Swernton, 1992).

CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire est une cause importante de mortalité féminine. De gros progrès épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques restent à accomplir. Ces dernières années ont été fertiles en essais cliniques, notamment avec des anticancéreux prometteurs mais dont la place en cas de résistance au platine et au paclitaxel demande à être précisée. Le pronostic reste globalement mauvais du fait de la découverte à un stade avancé de ce cancer, d'où l'importance du diagnostic précoce et d'un traitement bien conduit dès le début.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Les effets indésirables et précautions d'emploi sont traités dans le chapitre 34 « Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

• Bibliographie du cancer bronchique

- AMERICAN CANCER SOCIETY — *Lung Cancer: treatment Guidelines for Patients*, version III. October 2006.
- ANDERSON H., LIND M., THATCHER N., SWINDELL R., WOODCOCK A., CARROLL K. — Therapy for poor risk patients with small lung cancer using bolus ifosfamide and oral etoposide. *Cancer Chem. Pharmacol.*, 1990, 26 (1), 71-74.
- ARRIGADA R., LE CHEVALIER T., PIGNON J.P., RIVIERE A., MONNOT I., CHOMY P. *et al.* — Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329 (25), 1848-1852.
- BALDINI E., TIBALDI C., CHELLA A. *et al.* — Combination chemotherapy with vinorelbine, ifosfamide and cisplatin : a phase II study in stage IIIB-IV non small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1994, 21, 12-15.
- COCCONI G., BISAGNI G., BACCHI M., BONI C., BARTOLUCCI R., CECI G. *et al.* — Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma : a prospective randomized trial of the italian oncology group for clinical research. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9 (4), 664-669.
- CNHIM — *Médicaments utilisés en cancérologie* (5^e éd.), 2005.
- DRINGS P., BUCHHOLZ E., MANEGOLD C. — Ifosfamide and docetaxel in non small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1997, 25, 29-37.
- GIACCONE G., POSTMUS P., SPLINTER T. *et al.* — Cisplatin/paclitaxel vs cisplatin/etoposide for advanced non small cell lung cancer. The EORTC lung cancer cooperative group. *Oncology*, 1997, 11, 11-14.
- HANNA N., SHEPHERD F., FOSSELLA F., PEREIRA J., DE MARINIS F., VON PAWEL J. *et al.* — Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22 (9), 1589-1597.
- KRIS M., GRALLA R., WERTHEIM M., KELSEN D., O'CONNELL J., BURKE M. *et al.* — Trial of the combination of mitomycin, vindesine, and cisplatin in patients with advanced non small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 1986, 70 (9), 1091-1096.
- LE CHEVALIER T., THOMAS F., SUBIRANA R., BALDEYROU P., RUFFIE P., ARRIAGA R. *et al.* — A phase II study of the combination of carboplatin and ifosfamide in previously untreated metastatic small cell lung carcinoma. *Cancer*, 1991, 67 (12), 2980-2983.
- LE CHEVALIER T., BRIGAND D., DOUILLARD J.Y., PUJOL H., ALBEROLA V., MONNIER A. *et al.* — Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer : results of a European multicenter trial including 612 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12 (2), 360-367.
- MANKE H., DRINGS P., STIEFEL P., SCHRITTECKERT H., GRIMM V., KLECKOW M. — Combined chemotherapy with ifosfamide and cisplatin and with ifosfamide and etoposide in non small cell carcinoma of the bronchus. *Cancer Treat. Rev.*, 1983, 10 (A), 125-128.
- SHEPHERD F.A., PEREIRA J.R., CIULEANU T., TAN E.H., HIRSH V., THONGPRASERT S. *et al.* — Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 123-132.

- SHIRINIAN M., LEE J., DHINGRA H., GREENBERG J., HONG W. — Phase III study of cisplatin, ifosfamide and etoposide combination for advanced non small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1992, 19 (6), 58-63.
- SKARLOS D. — Lung study group for the hellenic co-operative group. *Lung Cancer*, 1991, 7S, A512.
- SKARLOS D. — Lung study group for the hellenic co-operative group lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, 282-291.
- STEWART W., DUNLOP D., DABOUG G. *et al.* — Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer : preliminary results. *Semin. Oncol.*, 1996, 23, 43-47.
- THATCHER N., CERNY T., STOUT R., ANDERSON H., BARBER P., WOLSTENHOLME *et al.* — A. Ifosfamide, etoposide, and thoracic irradiation therapy in 163 patients with unresectable small cell lung cancer. *Cancer*, 1987, 60 (10), 2382-2387.
- TSO M.S., SAKURADA A., CUTZ J.C., KAMEL-REID S., SQUIRE J., LORIMER I. *et al.* — Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 200-202.
- VAN ZANDWIJK N., TENBOKKEL HVININK W., WANDERS J., SIMONETTI H., DUBBELMAN R., FRANKLIN H. *et al.* — Dose finding studies with carboplatin, ifosfamide, etoposide and mesna in non small lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1990, 17, S2, 16-19.

• Bibliographie du cancer colorectal

- ALBERTS S., GOLDBERG R.M., FONSECA R. *et al.* — Phase I study of CPT-11/5FU and leucovorin in advanced cancer. *Pro ASCO*, 1999, 18, 778.
- ANDRE T., BESMAINE M., LOUVET C., FRANCOIS E., LUCAS V., DESSEIGNE F. *et al.* — Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal resistant to the same leucovorin and fluoracil regimen. *J. Cancer*, 1999, 17 (11), 3560-3568.
- Conférence de consensus sur la prévention, le dépistage et la prise en charge des cancers du côlon. Paris, 29 et 30 janvier 1998.
- CASSIDY J., TABERNERO J., TWELVES C., BRUNET R., BUTTS C., CONROY T. *et al.* — Xelox (capecitabine plus oxaliplatin) : active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 2084-2091.
- Conférence de consensus sur le choix des thérapeutiques du cancer du rectum. Paris, 1^{er} et 2 décembre 1994.
- CNHIM — *Médicaments utilisés en cancérologie* (5^e éd.), 2005.
- CUNNINGHAM D., HUMBLET Y., SIENA S., KHAYAT D., BLEIBERG H., SANTORO A. *et al.* — Cetuximab monotherapy a, d cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351 (4), 337-345.
- DE GRAMONT A., KRULIK M., LAGADEC B., MAISANI J.E., LOISEAU J.P., GRANGE J.D. *et al.* — High dose folinic acid and 5-fluoro-uracil bolus and continuous in advanced colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988, 24 (9), 1499-1503.
- DE GRAMONT A. — Oxaliplatin with high dose leucovorin and 5-fluoro-uracil 48 hours continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*, 1995, V31 A, S5.

- HURWITZ H., FEHRENBACHER L., NOVOTNY W., CARTWRIGHT T., HAINSWORTH J., HEIM W. *et al.* — Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 2335-2342.
- MACHOVER D., GOLDSCHMIDT E., CHOLLET P., METZGER G., ZITTOUN J., MARQUET J. *et al.* — Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluoro-uracil and high dose of folinic acid. *J. Clin. Oncol.*, 1986, 4 (5), 685-696.
- MAINDREAU-LOUVE F., LOUVET C., ANDRE T., CAROLA E., LOTZ J.P., MOLITOR J.L. *et al.* — Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5FU regimen as second line therapy for metastatic colorectal cancer [FOLFOX 6]. *Eur. J. Cancer*, 1999, 35 (9), 1338-42.
- PETRELLI N., DOUGLAS H., HERRERA L., RUSSELL D., STABLEIN D., BRUCKNER H. *et al.* — The modulation of fluoro-uracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, 1989, 7 (10), 1419-1426.
- POON M., O'CONNELL M., MOERTEL C., WIEAN H., CULLIGAN S., EVERSON L. *et al.* — Biochemical modulation of fluoro-uracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 1989, 7 (10), 1407-1418.
- TOURNIGRAND C., ANDRE T., ACHILLE E., LLEDO G., FLESH M., MERY-MIGNARD D. *et al.* — Folfiri followed folfox 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22 (2), 229-237.
- WASERMAN E., CUVIER C., LOKIEC F., GOLDWASSER F., KALLAS S., MERY MIGNARD D. *et al.* — Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17 (6) 1751-1759.
- **Bibliographie du cancer du sein**
- Informations sur le cancer du sein, site internet de l'Institut national du cancer, consulté le 12 septembre 2007, disponible sur l'adresse : http://www.e-cancer.fr/v1/mambots/editors/fckeditor/editor/index.php?option=com_redaction&task=voiritemfo&Itemid=264&id=246&lang=1&vers=2
- Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen – rapport de l'ANAES – janvier 2002.
- BECHER R., HOFELER H., KLOKE O., MAY D., WANDL V., NIEDERLE N. *et al.* — Ifosfamide, Methotrexate and 5FU for pretreated advanced breast cancer. *Oncology*, 1991, 48 (6), 459-463.
- BONADONNA G., VALAGUSSA P. — Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304 (1), 10-15.
- BURSTEIN H.J., KUTER I., CAMPOS S.M., GELMAN R.S., TRIBOU L., PARKER L.M. *et al.* — Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 2722-2730.
- CATIMEL G., SPIELMAN M., DIÉRAS V. *et al.* — Phase I studies of combined paclitaxel/épirubicine/cyclophosphamide in patients with metastatic offast cancer: the french experience. *Semin. Oncol.*, 1997, 24 (8), 12.
- CNHIM — Médicaments utilisés en cancérologie (4^e éd.). *Dossiers du CNHIM*, 2001, XXII, 1-2.
- DIÉRAS V., EXTRA J.M., MORVAN F., BELLISANT E., FANDI A., ESPIE M. *et al.* — Phase II study of navelbine and fluoro-uracil in metastatic breast cancer patients using a group sequential design. *Breast Cancer Treat.*, 1990, 16, 161.
- ESPIE M., GORINS A. — *Le sein*. Eska, Paris, 2004.
- FRENCH EPIRUBICIN STUDY GROUP. — A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluoro-uracil, and either doxorubicine or epirubicine. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6 (4), 679-688.
- MARTY M., EXTRA J.M., DIÉRAS V., GIACCHETTI S., OHANA S., ESPIE M. — A review of the antitumour activity of vinorelbine in breast cancer. *Drugs*, 1992, 54, 29-35.
- MARTY M., COGNETTI F., MARANINCHI D., SNYDER R., MAURIAC L., TUBIANA-HULIN M. *et al.* — Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M 77001 study group. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 4265-4274.
- NABHOLTZ J.M., MACKEY J., SMYLLIE M., TONKIN K. — Taxane based three drug combination in metastatic and adjuvant treatment of breast cancer. *Semin. Oncol.*, 1998, 25, 27-31.
- PICCART-GERBHART M.J., PROTER M., LEYLAND-JONES B., GOLDHIRSCH A., UNTCH M., SMITH I. *et al.* — Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 1659-1672.
- ROMERO L., LANGHI M., PEREZ J., ROMERO J., MACHIAVELLI M., LACAVA J. *et al.* — Vinorelbine and paclitaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 74-81.
- SINGLETERY E., ALRED C., ASHLEY P. *et al.* — Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20 (17), 3628-3636.
- SMALLEY R., CARPENTER J., BARTOLUCCI A., VOGEL C., KRAUSS S. — A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluoro-uracil (CAF) and cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluoro-uracil, vincristine, prednisone (CAMFVP) in patients with metastatic breast cancer. A Southeastern Cancer Study Group Project. *Cancer*, 1977, 40 (2), 625-632.
- VOGEL C. — Combination chemotherapy with vinorelbine and mitoxantrone for metastatic breast cancer: a review. *Semin. Oncol.*, 1995, 22, 61-65.
- **Bibliographie du cancer de l'ovaire**
- AMSTRONG D.K., BUNDY B., WENZEL L. *et al.* — Gynecologic oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (1), 34-43.
- CNHIM — Médicaments utilisés en cancérologie (5^e éd.), 2005.
- CREEEMERS G.J., BOLIS G., GORE M., SCARFONE G., LACAVE A.J., GUSATALLA J.P. *et al.* — Topotécan, an active drug in the second line treatment of epithelial ovarian cancer: result of a large european phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 3056-3061.
- GUASTALLA J.P., PUJADE-LAURAIN E., WEBER B. *et al.* — Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. A multicenter GINECO phase II study. *Ann. Oncol.*, 1998, 9, 37-43.
- LUND B., HANSEN M., HANSEN O., HANSEN H. — Combined high dose carboplatin and cisplatin, and ifosfamide in previously untreated ovarian cancer patients with residual disease. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8 (7), 1226-1230.
- MARKMAN M. — Taxol: an important new drug in the management of epithelial ovarian cancer. *Yale J. Biol. Med.*, 1991, 64, 583-590.

- McGUIRE W., HOSKINS W., BRADY *et al.* — Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1-6.
- McGUIRE W.P., ROWINSKY E.K., ROSENHEIM N.B. *et al.* — Taxol : a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 111, 273-279.
- NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OVARIAN CANCER. — Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. *JAMA*, 1995, 273, 491-497.
- OZOLS R. — Carboplatin and taxol in advanced ovarian carcinoma. *Ann. Oncol.*, 1994, 5 (S6) 39-45
- OZOLS R.F., OSTCHEGA Y., CURT G., YOUNG R. — High dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, 197-201.
- PAPADIMITRIOU C.A., FOUNTZILAS G., ARAVANTINOS G., KALOFON M., MOULOPOULOS L.A., BRIASSOULIS E. *et al.* — Hellenic Cooperative Oncology Group Study. Second-line chemotherapy with gemcitabine and carboplatin in paclitaxel-pretreated, platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2004, 92 (1), 152-159.
- RICHARDSON G.S., SCULLY R.E., NIKRUI N., NELSON J.H. — Common epithelial cancer of the ovary. *N. Eng. J. Med.*, 1985, 312, 7, 415-424.
- SWENERTON K., JEFFREY J., STUART G., ROY M., KREPART G., CARMICHAEL J. — Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10 (5), 718-726.

PLAN DU CHAPITRE

Lymphome hodgkinien	646
Généralités	646
Épidémiologie	646
Diagnostic	646
Classification(s)	646
Stratégie thérapeutique	646
Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie	647
Médicaments utilisés	647
Protocoles de chimiothérapie utilisés	647
Conclusion	648
Lymphome non hodgkinien	648
Généralités	648
Stratégie thérapeutique	649
Lymphomes folliculaires	649
Lymphomes du manteau	650
Lymphomes agressifs	650
Lymphomes de Burkitt	650
Lymphomes cutanés primitifs	650
Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie	651
Médicaments utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien	651
Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le lymphome non hodgkinien	652
Conclusion	652
Prévention de l'iatropathologie	652
Références bibliographiques	652

32

Traitement des lymphomes (lymphome de Hodgkin et lymphome non hodgkinien)

Chapitre révisé pour cette édition par :

Isabelle Madelaine

*Praticien hospitalier, pharmacien,
service de pharmacie,
pôle produits de santé-évaluation-infectiologie,
CHU Saint-Louis AP-HP, Paris, France*

Pierre Faure

*Praticien hospitalier, pharmacien,
service de pharmacie,
pôle produits de santé-évaluation-infectiologie,
CHU Saint-Louis AP-HP, Paris, France*

Émilie Franchon

*Interne en pharmacie,
CHU de Grenoble, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Pierre Faure

Note des auteurs : La chimiothérapie ne constitue qu'une facette de la stratégie thérapeutique aux côtés de la radiothérapie et des greffes de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques. De plus, de très nombreux médicaments sont utilisés dans le traitement des lymphomes et font l'objet d'un grand nombre de protocoles de chimiothérapie.

De ce fait, contrairement aux autres chapitres, la stratégie thérapeutique est traitée dans un premier temps et les médicaments et leurs protocoles sont envisagés dans un deuxième temps.

LYMPHOME HODGKINIEN

GÉNÉRALITÉS

La maladie de Hodgkin (MH) ou lymphome de Hodgkin a été décrite la première fois en 1832 par Thomas Hodgkin, anatomopathologiste anglais, né à Londres en 1798 et mort à Jaffa en 1866 et qui exerça au Guy's Hospital de Londres. Depuis 2004, lors de la parution de la dernière classification de l'OMS, la dénomination « lymphome de Hodgkin » (LH) est maintenant communément admise au niveau international.

Épidémiologie

Cette hémopathie est peu fréquente, mais non rare : l'incidence du LH est de 20 à 30 nouveaux cas par an et par million d'habitants. Plus fréquente chez l'homme que la femme, sa distribution est bimodale : vers 30 ans le plus souvent et vers 80 ans. L'incidence est stable ou en régression. Le virus d'Epstein-Barr pourrait jouer un rôle dans le développement de la maladie.

Les signes cliniques sont :

- apparition d'adénopathies périphériques, cervicales, axillaires ou inguinales ;
- fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement > 10 % de poids, sont définis comme des signes généraux.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'examen histologique et la mise en évidence de la cellule de Reed-Sternberg (décrite par les deux auteurs vers 1900) qui définit deux variétés morphologiques essentielles : scléronodulaire et cellulaire mixte. L'imagerie permet de situer les territoires atteints. De plus en plus, le TEP-scan est utilisé non seulement dans le bilan initial mais aussi dans l'évaluation de la réponse au traitement.

Classification(s)

Plusieurs situations peuvent se rencontrer avec en fréquence :

- LH sclérosant nodulaire : 70-90 % ;
- LH à cellularité mixte : 10-30 % ;
- LH riche en lymphocytes : 1-5 % ;
- LH avec déplétion lymphoïde : < 1 %.

L'extension de la maladie est formulée selon un système en quatre stades. La classification internationale définie à Paris (1965) a été modifiée à Rye (1966), puis à Ann Arbor (1971), à Cotswolds en 1989 puis en 2004 par l'OMS (tableau 32.1).

Tableau 32.1. Classification dans la maladie de Hodgkin.

Stades	Localisations
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères

Cette classification détermine l'attitude thérapeutique.

Pour les stades I et II, la survie est environ de 90 à 98 % à 15 ans. Le traitement des rechutes paraît plus efficace et plus facile après radiothérapie exclusive qu'après l'association radiothérapie et chimiothérapie. Pour les malades au stade III et IV avec des signes généraux, ce taux peut s'abaisser à 70-80 %.

Les atteintes viscérales les plus fréquentes concernent la moelle, les poumons et le foie.

Une stratification est utilisée depuis 1988, notamment par l'OERTC (Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer) et le GELA (Groupe d'études des lymphomes de l'adulte) dans les essais cliniques, basée sur le stade clinique, l'âge, la vitesse de sédimentation (VS), le sexe, l'histologie, et comporte 3 groupes : « très favorable », « favorable » et « défavorable ».

Le suivi repose sur l'examen clinique, la numération-formule sanguine, la VS, le cliché thoracique et un contrôle de la rémission et de l'absence de complications liées au traitement : bilans thyroïdien, broncho-pulmonaire et cardiaque.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La chirurgie ne fait plus partie du traitement du LH. La laparotomie avec splénectomie n'est plus pratiquée. La stratégie thérapeutique dépend du stade :

- en cas d'atteinte ganglionnaire strictement limitée, la radiothérapie est exclusive ;
- en cas d'atteintes disséminées, polychimiothérapie associée ou non à une radiothérapie sur les sites ganglionnaires volumineux ;
- dans les autres cas, une association chimiothérapie-radiothérapie est entreprise.

La chimiothérapie a débuté en 1963 avec le protocole MOPP, puis en 1973 avec le protocole ABVD conçu comme un traitement de rattrapage des échecs ou des rechutes du MOPP. L'utilisation de protocoles alternés a permis d'améliorer l'efficacité. En général, 6 cycles sont administrés. Bonnadonna en 1977 introduit l'association ABVD en première ligne. Aujourd'hui, dans les stades

32. Traitement des lymphomes (lymphome de Hodgkin et lymphome non hodgkinien)

défavorables, on procède à une intensification du traitement avec des protocoles de type BEACOPP :

- groupe « très favorable » : la stratégie est l'irradiation exclusive ;
- groupe « favorable » : association ABVD (4 à 6 cycles) ± radiothérapie
- groupe « défavorable » : association ABVD (4 à 6 cycles) + radiothérapie en relais en cas d'insuffisance de réponse par BEACOPP.

L'objectif est d'obtenir une rémission complète.

Le rituximab (*Mabthera*) est utilisé dès la première ligne dans le cas très spécifique des paragranulomes de POP-PEMA.

Des essais thérapeutiques ont démontré la place de la chimiothérapie avec autogreffe de cellules souches périphériques.

En cas de rechute, des anticancéreux de type vinorelbine (*Navelbine*), la gemcitabine (*Gemzar*), et l'oxaliplatine (*Eloxatine*).

MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Médicaments utilisés

Voir tableau 32.2.

Protocoles de chimiothérapie utilisés

► Protocole MOPP et variantes

L'association de chlorméthine – vincristine – procarbazine – prednisone (MOPP) a une toxicité immédiate

(digestive, hématologique) mais aussi tardive avec une stérilité, une induction leucémique, etc.

Les variantes tentent de diminuer la toxicité et d'améliorer son efficacité, notamment, l'association chlorméthine – vinblastine – procarbazine – prednisone (MVPP).

► Protocole ABVD et variantes

L'association adriamycine – bléomycine – vinblastine – dacarbazine (ABVD) semble supérieure au MOPP en termes de survie sans rechutes. Le protocole épirubicine – bléomycine – vinblastine – prednisone (EBVP) est également prescrit.

La composition des principaux protocoles est détaillée ci-après.

► Protocole ABVD

	mg/m ²	J1	J8	Voie d'administration
doxorubicine	30	X	X	IV
bléomycine	10	X	X	IV
vinblastine	6	X	X	IV
dacarbazine	200	X	X	IV sur 30 min

doxorubicine : adriamycine.

Rythme : toutes les 4 semaines, pendant 1 à 6 cycles.

Remarque : il existe plusieurs variantes :

- doxorubicine : 25 mg/m², dacarbazine = 375 mg/m²,
- dacarbazine : 250 mg/m², vinblastine = 2 mg/m² (Bonadonna, 1975).

Tableau 32.2. Médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Hodgkin.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
bléomycine	<i>Bléomycine</i>	Ampoule de 15 mg (1 unité = 1 mg)	Médicament induisant ou stabilisant des coupures d'ADN
chlorméthine	<i>Caryolsine Mustargen</i>	Ampoule à 10 mg – Flacon à 10 mg	Alkylant
dacarbazine	<i>Déticène</i>	Flacon à 100 mg	Alkylant
doxorubicine	<i>Adriablastine, Doxorubicine</i>	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution injectable prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL, et 200 mg/100 mL	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
épirubicine	<i>Farmorubicine</i>	Flacon à 10, 50 et 150 mg à dissolution rapide Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
étoposide	<i>Etoposide Gé</i>	Flacon à 100 et 200 mg	Inhibiteur de topo-isomérase II
procarbazine	<i>Natulan</i>	Gélule à 50 mg	Alkylant
rituximab	<i>Mabthéra</i>	Flacon à 500 et 100 mg	Anticorps monoclonal anti-CD20
vinblastine	<i>Velbé, Vinblastine</i>	Flacon à 10 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline
vincristine	<i>Oncovin, Vincristine</i>	Flacon prêt à l'emploi de 1 mL à 1 mg Lyophilisat à 1 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline

doxorubicine : adriamycine ; chlorméthine : méchloréthamine.

► Protocole EBVP

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie d'ad.
épirubicine	75	X					IV
bléomycine	6	X					IV
vinblastine	6	X					IV ou IM
prednisolone	40	X	X	X	X	X	IV

Rythme : toutes les 3 semaines.

Remarque : quelques protocoles comportent en plus de l'étoposide à la dose de 200 mg/m² en IV de 45 min à J1. (EBVVP) (Hoerni, 1988).

► Protocole MOPP

	mg/m ²	J1	J8		Voie d'ad.
méchloréthamine	6	X	X		IV
vincristine	1,4	X	X		IV
procarbazine	90	J1	à	J14	per os
prednisone	60	J1	à	J14	per os

Rythme : 1 cycle/mois. La prednisone est donnée un cycle sur deux, pendant 3 à 6 cycles (le protocole peut être alterné avec ABVD).

Remarque : la chlorméthine peut être remplacée par du cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m² en IV à J1 et J8 (Moxley, 1967 ; Lowenbraun, 1970 ; Bonadonna, 1982).

► Protocole BEACOPP

Indiqué dans les stades avancés.

	mg/m ²	Jours	Voie d'administration
bléomycine	10	J8	IV
cyclophosphamide	650	J1	IV
doxorubicine	40	J1	IV
étoposide	50	J3 à J12	per os
vincristine	1,4	J8	IV
procarbazine	100	J1 à J7	per os
prednisone	40	J1 à J14	per os

Rythme : 1 cycle tous les 22 jours.

Variante renforcée : 1 250 mg/m² de cyclophosphamide, 35 mg/m² de doxorubicine, 200 g/m² d'étoposide et 80 mg/m² prednisone.

CONCLUSION

Les progrès accomplis, notamment dans l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ainsi que dans la combinaison des deux permettent de guérir aujourd'hui près de 80 % des patients.

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des tumeurs malignes du tissu lymphoïde, dues à des dérèglements des lymphocytes B ou T. Dans les pays occidentaux, 80 % sont des lymphomes B. Ils représentent un ensemble hétérogène de pathologies liées à une prolifération maligne de cellules lymphoïdes atteignant les organes du système lymphatique.

Ce sont des hémopathies malignes comme la maladie de Hodgkin. L'appellation « lymphome non hodgkinien » recouvre des entités bien différentes. La prise en charge des LNH est très protocolisée, des attitudes thérapeutiques sont édictées notamment par le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) ou le Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) qui sont formalisées notamment dans les protocoles LNH 2005 (qui ont remplacé les LNH 1993, 1998, 2001, 2003).

GÉNÉRALITÉS

En constante augmentation depuis plusieurs années, son taux d'incidence a doublé de 1975 à 1995. C'est actuellement l'hémopathie la plus fréquente, mais qui recouvre plusieurs types histologiques.

Les lymphomes de faible malignité ou bas grade (30 %) sont d'évolution indolente. En revanche, les autres, d'évolution plus rapide en l'absence de traitement, sont dits lymphomes de malignité intermédiaire (50 %), de haute malignité ou de haut grade (20 %).

Plus fréquent chez l'homme que chez la femme (rapport H/F entre 1,3 et 2), son taux d'incidence est de 13,7 cas pour 100 000 habitants. Sept mille nouveaux cas de LNH sont diagnostiqués en France chaque année, 4 000 décès sont recensés. C'est le 9^e rang des cancers chez l'homme et le 7^e chez la femme.

L'âge médian de survenue d'un LNH est de 60 ans. L'augmentation d'incidence porte actuellement sur les LNH de haut grade de l'adulte jeune.

Les LNH sont difficilement éradicables et d'évolution sur plusieurs années, entrecoupée de rechutes successives, avec des médianes de survie de l'ordre de 10 ans. Suite à une anomalie génétique (translocation), le lymphome se transforme en grade agressif.

Les signes cliniques sont :

- adénopathies superficielles ou profondes, peu douloureuses et non inflammatoires ;
- amaigrissement de plus de 10 %, fièvre, prurit, sueurs nocturnes, etc.

Les ganglions lymphatiques sont la localisation principale. Les autres atteintes concernent les organes possédant du tissu lymphoïde : tube digestif, sphère ORL, os, peau, etc.

Le diagnostic est posé sur une prolifération clonale de cellules lymphoïdes après une biopsie-exérèse ganglionnaire ou viscérale. Les lames doivent servir à de l'immunomar-

quage pour la caractérisation phénotypique des cellules, notamment le phénotype B ou T, les antigènes de différenciation CD20, CD19, etc. De même, un caryotype peut être utile à la détermination de translocations spécifiques telles que la t (11,14) pour le LNH du manteau ou la t (14,18) des LNH folliculaires. De la biologie moléculaire peut être réalisée sur fragments congelés pour la recherche d'oncogènes tels que bcl-2, c-myc.

Le bilan comporte un bilan d'extension radiologique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une biopsie médullaire. D'autres explorations en fonction de la symptomatologie sont possibles.

Le bilan biologique comporte un hémogramme, une vitesse de sédimentation, un bilan hépatique et rénal, un dosage de l'uricémie, etc. Les taux des lactates-déshydrogénases (LDH) et de la bêta-2 microglobuline doivent être déterminés avant le traitement : ce sont des facteurs pronostiques.

► Classification

En raison des complexités histologiques et morphologiques, de nombreuses classifications ont été élaborées. Le but est de définir des groupes homogènes de malades de même pronostic. Les cytologistes et les cliniciens peuvent ainsi avoir une classification évolutive traduisant la clinique et le pronostic.

Élaborée en 1970, la classification de KIEHL a laissé la place à celle de l'IWF (International Working Formulation) puis en 1994, à une nouvelle classification REAL (*Revised European American Lymphoma*). La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS.

Cette classification sépare les LNH en lymphomes T et B et tient compte des nouveaux sous-groupes identifiés (tableau 32.3) mais ne se prononce plus en termes de grade de malignité.

Tableau 32.3. Classification cytologique des lymphomes non hodgkiniens.

Lymphomes B	Lymphome du manteau Lymphome folliculaire Lymphome des zones marginales (malt) Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome B de haut grade de type Burkitt
Lymphomes T	Lymphome T périphérique : cutané, syndrome de Sézary, etc. Lymphome lymphoblastique

La classification d'Ann Arbor (*cf.* maladie de Hodgkin) sépare les formes localisées des formes disséminées.

Pour les lymphomes diffus à grandes cellules, un Index pronostique international (IPI) est utilisé pour définir les stratégies thérapeutiques en fonction du nombre de facteurs préexistants :

- âge (plus ou moins de 60 ans) ;
- stades localisés (I et II) *versus* stades étendus (III et IV) ;
- existence de sites extra-ganglionnaires (0-1 *versus* > 2) ;

- élévation des LDH (plus ou moins de la N) ;
- état général.

Un score identique est en cours de validation pour les LNH folliculaires (FLIPI).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le but du traitement est d'obtenir une rémission complète, d'empêcher les rechutes et d'obtenir un taux de survie élevé sans événements.

Les principales formes de lymphomes seront succinctement décrites puis la stratégie thérapeutique sera abordée. La mise à disposition d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, le rituximab (*Mabthera*), marqueur exclusif des lymphomes B (95 %) a révolutionné la stratégie thérapeutique des LNH. En association synergique aux cytotoxiques, le rituximab est administré avec les protocoles antérieurs : R-CHOP, R-CVP, R-ICE, etc. Le protocole standard du traitement d'induction est devenu le R-CHOP avec des résultats significatifs en termes de temps avant rechute et de survie.

La radio-immunothérapie, où un anticorps monoclonal anti-CD20 vectorise un radio-isotope, l'ibritumomab tiuxétan (*Zevalin*) apporte une possibilité thérapeutique supplémentaire.

Lymphomes folliculaires

Les lymphomes folliculaires sont un groupe homogène de LNH, représentant 20 à 30 % des lymphomes, soit environ 2 000 nouveaux cas par an en France.

► Stratégie

À la période d'induction (en général 3 ou 4 cycles), succède une période de consolidation. Il est proposé des stratégies thérapeutiques différentes en fonction du pronostic estimé au diagnostic.

Formes localisées. — D'évolution très lente, l'abstention thérapeutique est souvent préconisée. En fonction du stade, des monochimiothérapies à base de chlorambucil ou de cyclophosphamide ou la radiothérapie peuvent être utilisées. En cas de facteurs de mauvais pronostic, on aura recours à la chimiothérapie.

Formes disséminées. — En fonction de l'âge, la polychimiothérapie comprenant des associations différentes est le traitement standard, notamment le R-CHOP. Pour les patients de moins de 60 ans, la polychimiothérapie sera suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) en cas de rechute.

► Protocoles utilisés

Monochimiothérapie. — Par un alkylant tel que le chlorambucil ou le cyclophosphamide, en général associé à un corticoïde. L'association cyclophosphamide-vincristine-prednisone (CVP) donne des résultats similaires. Le traitement standard en 1^{re} ligne est le R-CVP.

Polychimiothérapie. — Le traitement de référence est l'association rituximab et cyclophosphamide – doxorubicine – vincristine – prednisolone (R-CHOP).

Traitement des rechutes. — Par l'association rituximab – dexaméthasone – cytarabine – cisplatine (R-DHAP) ou méthotrexate – ifosfamide – mitoguazone – étoposide (MIME) ou alternance de deux associations : mesna – ifosfamide – mitoxantrone – étoposide – méthylprednisolone – cytarabine – cisplatine (MINE ESHAP).

Le rituximab peut être réutilisé en cas de rechute après un premier traitement à base de rituximab. Des protocoles étudient la place de l'autogreffe de CSP et du rituximab. Néanmoins, moins de 30 % des patients sont encore en vie 5 ans après la rechute.

Lymphomes du manteau

Le lymphome du manteau ou lymphome à cellules du manteau nodulaire doit être individualisé (classification REAL) et considéré comme une entité à part entière. De prédominance masculine, son évolution est celle des lymphomes de faible malignité, avec un délai médian de survie de 30 à 60 mois. Moins de 10 % des patients survivent au-delà de 5 ans.

► Stratégie

Chez les patients âgés, une chimiothérapie est proposée. Chez les patients plus jeunes, une intensification thérapeutique avec administration de cellules souches autologues est envisagée.

► Protocoles utilisés

Comme pour les lymphomes folliculaires, les associations R-CVP et surtout R-CHOP sont préconisées. Le bortézomib (*Velcade*) a montré une efficacité en cas de Rechute.

Lymphomes agressifs

Les lymphomes B à grandes cellules constituent un quart à un tiers des lymphomes de l'adulte et englobent la grande majorité des lymphomes B agressifs.

► Stratégie

Tous ces lymphomes n'ont pas le même pronostic. Des facteurs pronostiques (IPI) déterminent la stratégie théra-

peutique et la comparaison des résultats d'essais thérapeutiques (tableau 32.4).

La radiothérapie n'est pas constante.

Après un traitement d'induction qui sert aussi au recueil des CSP, R-CHOP ou R-ACVBP, en fonction de l'âge et des facteurs pronostiques et/ou physiologiques, une autogreffe de CSP est réalisée le plus précocement possible. Un traitement par rituximab en entretien est possible.

► Protocoles utilisés

L'association standard aujourd'hui est le R-CHOP. L'association doxorubicine – cyclophosphamide – vindésine – bléomycine – prednisone [ACVBP] est une association plus dosée que le CHOP très utilisée en France.

En cas de rechute, seront prescrites des associations de type ICE ou DHAP avec ou sans rituximab.

Lymphomes de Burkitt

Le lymphome de Burkitt, décrit initialement en Afrique, reste chez l'adulte un lymphome de haute malignité.

► Stratégie

Une polychimiothérapie de type R-CHOP associée à une prophylaxie neuroméningée s'est imposée.

Lymphome très tumoral, il est conseillé de prévenir le syndrome de lyse tumorale et ses conséquences rénales (insuffisance rénale aiguë) par une administration préventive de rasburicase (*Fasturtec*).

► Protocoles utilisés

Le lymphome de Burkitt constitue un modèle de lymphogénèse, source de découverte telle que le virus d'Epstein-Barr et la translocation de l'oncogène c-myc. Si la guérison est accessible chez l'enfant, chez l'adulte, des progrès restent à accomplir.

Lymphomes cutanés primitifs

Les lymphomes cutanés primitifs ou lymphomes cutanés à cellules T constituent un groupe hétérogène par leurs aspects cliniques et pronostiques.

À signaler parmi les lymphomes T, le mycosis fongoïde, le syndrome de Sézary et le lymphome T à grandes cellules (Albert Sézary 1880-1956, dermatologue, a exercé notamment à l'hôpital Saint-Louis de 1929 à 1956).

Tableau 32.4. Pronostic dans le lymphome non hodgkinien.

Groupes pronostiques	Répartition des malades (%)	Taux de rémission complète (%)	Survie sans rechute à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Faible	35	87	70	73
Intermédiaire-faible	27	67	50	51
Intermédiaire-élevé	22	55	49	43
Élevé	16	44	40	26

32. Traitement des lymphomes (lymphome de Hodgkin et lymphome non hodgkinien)

► Stratégie

Les formes initiales sont traitées par chimiothérapie locale (chlorméthine ou carmustine), interféron α , corticothérapie ou puvathérapie (seule ou associée à un autre traitement).

Les formes évoluées ont recours à la radiothérapie et/ou la chimiothérapie telle que l'association cyclophosphamide – doxorubicine – vincristine – prednisolone (CHOP).

Le pronostic des lymphomes cutanés est bon avec plus de 90 % montrant une évolution lente et peu de risque de dissémination.

MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Médicaments utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien

Voir tableau 32.5.

Tableau 32.5. Médicaments utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
bléomycine	<i>Bléomycine</i>	Ampoule à 15 mg (1 unité = 1 mg)	Médicament induisant ou stabilisant des coupures d'ADN
bortézomib	<i>Velcade</i>	Flacon dosé à 3,5 mg	Inhibiteur du protéasome
carmustine	<i>BICNU</i>	Lyophilisat à 100 mg	Alkylant, nitroso-urée
chlorambucil	<i>Chloraminophène</i>	Gélule à 2 mg	Alkylant
chlorméthine	<i>Caryolysine</i>	Ampoule à 10 mg	Alkylant
cisplatine	<i>Cisplatyl, Cisplatine</i>	Flacon lyophilisé ou forme liquide prête à l'emploi à 10, 25 et 50 mg	Alkylant, organoplatine
cyclophosphamide	<i>Endoxan</i>	Comprimé à 50 mg et flacon à 500 et 1 000 mg	Alkylant
cytarabine	<i>Aracytine, Cytarbel</i>	Lyophilisat à 100 mg, 1 g et 2 g Solution prête à l'emploi à 40 mg/2 mL, 100 mg/5 mL, 500 mg/10 mL et 1 g/20 mL	Antimétabolite
doxorubicine	<i>Adriblastine, Doxorubicine</i>	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II
épirubicine	<i>Farmorubicine</i>	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II
étoposide	<i>Vépéside, Celltop, Etoposide</i>	Ampoule à 100 mg Capsule à 25, 50 et 100 mg	Inhibiteur de la topo-isomérase II
G-CSF	<i>Granocyte, Neupogen</i>	<i>Granocyte</i> = 13 et 34 MUI et <i>Neupogen</i> = 30 et 48 MU	Facteur de croissance hématopoïétique
ifosfamide	<i>Holoxan</i>	Flacon à 1 et 2 g	Alkylant
interféron α	<i>IntronA, Roféron</i>	Lyophilisat ou flacon prêt à l'emploi à 1, 3, 4,5, 5, 6, 9, 10, 18 et 30 MUI	Cytokine
méthotrexate	<i>Lédertrexate, Méthotrexate</i>	Comprimé à 2,5 mg Lyophilisat ou ampoule prête à l'emploi à 5, 20, 25, 50, 100 et 500 mg et à 1 et 5 g	Antimétabolite
mitoguazone	<i>Méthyl-GAG</i>	Flacon à 100 mg	Anticancéreux classé dans les « divers »
mitoxantrone	<i>Novantrone</i>	Flacon à 10, 20 et 25 mg	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
rituximab	<i>Mabthera</i>	Flacon à 100 et 500 mg	Anticorps monoclonal anti-CD20
vincristine	<i>Oncovin, Vindésine</i>	Lyophilisat et flacon prêt à l'emploi à 1 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérase de la tubuline
vindésine	<i>Eldisine</i>	Lyophilisat à 1 et 4 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérase de la tubuline

Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le lymphome non hodgkinien

La composition des principaux protocoles figure ci-après. L'association au rituximab est réalisée à la posologie de 375 mg/m² au J1 de chaque cycle de chimiothérapie. En raison de sa tolérance variable, il est conseillé de le perfuser avant les cytotoxiques.

► Protocole ACVBP

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. d'ad.
adriablastine	75	X					IV
cyclophosphamide	1 200	X					IV
vindésine	2	X				X	IV
bléomycine	10 mg	X				X	IV
prednisone	60	X	X	X	X	X	per os

Rythme : tous les 15 jours, pendant 3 à 4 cycles.

Remarque : dans certaines formes de LNH en association avec du méthotrexate et du G-CSF. Voir protocole ECVBP (Coiffier, 1983).

► Protocole CHOP

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. d'ad.
cyclophosphamide	750	X					IV
doxorubicine	50	X					IV
vincristine	1,4 (< 2 mg)	X					IV
prednisone	40	X	X	X	X	X	per os

Rythme : toutes les 3 semaines., pendant 6 cycles

Variante : avec bléomycine à 15 mg en IV à J1 et J5 (CHOP-BLEO) (Comella, 1980).

► Protocole DHAP

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie d'ad.
cytarabine	2000		X	X	IV
cisplatine	100	X			IV
dexaméthasone	40 mg				per os

Rythme : toutes les 3 semaines (Philip, 1991).

Variante : DHAX, avec de l'oxaliplatine, à la posologie de 130 mg/m² à la place du cisplatine.

► Protocole ECVBP

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. d'ad.
épirubicine	120	X					IV
cyclophosphamide	2000	X					IV
vindésine	2	X				X	IV
bléomycine	10 mg	X					IV
prednisone	60	X	X	X	X	X	IV
méthotrexate	15 mg	X					IT

Rythme : tous les 15 jours, pendant 3 à 4 cycles (protocole LNH 1987-1991-1993 ; Groupe d'étude des lymphomes aigus).

► Protocole MIME

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	J14	V. d'ad.
mitoguazone	500	X					X	IV
ifosfamide	1 000	X	X	X	X	X		IV
méthotrexate	30			X				IV ou IM
étoposide	100	X	X	X				IV

Rythme : toutes les 3 semaines (Cabanillas, 1987).

CONCLUSION

Des progrès considérables ont été accomplis ces dernières années tant en biologie qu'en thérapeutique. L'arrivée des anticorps monoclonaux a modifié les standards de traitement dès la phase d'induction avec une amélioration de la survie. Ils sont utilisables à toutes les phases de la maladie. Les traitements intensifs restent d'actualité pour les malades jeunes.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Les effets indésirables et précautions d'emploi sont traités dans le chapitre 34, « Prise en charge de l'iätrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

• Bibliographie de la maladie de Hodgkin

BONADONNA G. — Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 1982, 42 (11), 4309-4320.

BONADONNA G., ZUCALI R., MONFERDINI S., DELENA M., USLENGHI C. — Combinaison chemotherapy of hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*, 1975, 36 (1), 252-259.

- BRICE P., COLIN P. — *Le lymphome hodgkinien*. John Libbey, Paris, 2004.
- CANELLOS G., ANDERSON J., PORPERT K. *et al.* — Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1478-1484.
- COIFFIER B., PHILIP T., BURNETT A., SYMANN M. — Consensus conference on intensive chemotherapy plus hematopoietic stem-cell transplantation in malignancies : Lyon, June 4-6, 1993. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 226-231.
- CNHIM — *Médicaments utilisés en cancérologie* (4^e éd.), 2001, XXII, 1-2, 430 pages.
- DIEHL V., SIEBER M., RUFFER U., LATHAN B. *et al.* — BEACOPP : an intensified chemotherapy regimen in advanced hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol.*, 1997, 8 (2), 143-148.
- HOERNI B., ORGERIE M., EGHBAI H., BLANC C., DAVID B., ROJOUAN J., ZITTOUN R. — Nouvelle association d'épirubicine, bléomycine, vinblastine et prednisone (EBVP II) avant radiothérapie dans les stades localisés de Maladie de Hodgkin Essai de phase II chez 50 malades. *Bull. Cancer*, 1988, 75 (8), 789-794.
- LOWENBRAUN S., DE VITA V., SERPICK A. — Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Cancer*, 1970, 25 (5), 1018-1025.
- MAUCH P., ARMITAGE J., DIEHL V., HOPPE R., WEISS L. — Hodgkin's disease. Edit Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- MOREAU P., FLEURY T., BRICE P., COLOMBAT P. *et al.* — Early intensive therapy with autologous stem cell transplantation in advanced hodgkin's disease : retrospective analysis of 158 cases from the french registry. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, 21, 787-793.
- MOXLEY J., DE VITA V., BRACE K., FREI E. — Intensive combination chemotherapy and X irradiation in hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 1967, 27, 1258-1263.
- REHWALD U., SCHULTZ H., REISER M., SEIBER M., STAACK J.O., MORSHLAUSER F. *et al.* — Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated. *Blood*, 2003, 101 (2), 420-424.
- SOLAL CÉLIGNY P., BROUSSE N., FERME C., GISSELBRECHT C., REYES F., COIFFIER B. — *Lymphomes*. Frison-Roche, Paris, 1997.
- STEIN H., DELSOL G., PILERI S. *et al.* — *Classical Hodgkin lymphoma*. Ed. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, Lyon 2001.
- **Bibliographie du lymphome non hodgkinien**
- ANDERSON K., SKARIN A., ROSENTHAL D., MCINTYRE J., PINKUS G., CASE D. *et al.* — Combination chemotherapy for advanced non Hodgkin's lymphomas other than diffuse histiocytic or undifferentiated histologies. *Cancer Treat. Rep.*, 1984, 68, 11, 1343-1350.
- CABANILLAS F., HAGEMEISTER F., MCLAUGHLIN P. *et al.* — Results of MIME salvage regimen for recurrent or refractory lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, 407-412.
- COIFFIER B., HAIOUN C., KETTERER N., ENGERT A. *et al.* — Rituximab for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma : a multicenter phase II study. *Blood*, 1998, 92 (6), 1927-1932.
- COIFFIER B., LEPAGE E., BRIERE J., HERBRECHT R., TILLY H., BOUABDALLAH R. *et al.* — CHOP therapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346 (4), 234-242.
- COMELLA P., ABATE G., COMELLA G., BRUNI G., ZARRILLI D., PERGOLA M. — Combination chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP) for non Hodgkin's lymphomas with unfavorable histology, preliminary results. *Tumori*, 1980, 66 (6), 749-756.
- CNHIM — *Médicaments utilisés en cancérologie* (4^e éd.), 2001, XXII, 1-2, 430 pages.
- CZUCZMAN M., GRILLO-LOPEZ A., WHITE C., SALEH M., GORDON L., LOBUGLIO A. *et al.* — Treatment of patients with low grade B cell lymphoma with the combination of chimeric antiCD20 monoclonal antibody and CHOP therapy. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17 (1), 268-276.
- FISHER R., DE VITA V., HUBBARD S., LONGO D., WESLEY R., CHABNER B., YOUNG R. — Diffuse aggressive lymphomas : increased survival after alternating flexible sequences of PROMACE and MOPP chemotherapy. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98 (3), 304-309.
- GARCIA CONDE J., VINOLAS N., ESTAPE J. — PROMACE-CYTA-BOM vs CHOP in the treatment of unfavorable lymphomas, a randomized trial. *Blood*, 1991, 78, S 127.
- GELA. — www.gela.org
- HARRIS N., JAFFE E., STEIN H. *et al.* — A Revised European American Classification for Lymphoid neoplasm : a proposal from the international lymphoma Study group. *Blood*, 1994, 84, 1361-1392.
- KLIMO P., CONNORS J.M. — MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102 (5), 596-602.
- LONGO D., DE VITA V., DUFFEY P., WESLEY M., IHDE D., HUBBARD S., GILLIOM M., JAFFE E., COSSMAN J., FISHER R. — Superiority of PROMACE-CytaBOM over PROMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma : results of a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9 (1), 25-38.
- MOUNIER N., MOREL P., HAIOUN C., COIFFIER B. *et al.* — A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma : variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease, GELA. *Cancer*, 1998, 82, 1952-1962.
- PHILIP T., CHAUVIN F., ARMITAGE J. *et al.* — PARMA international protocol : a pilot study of DH A P followed by involved field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*, 1991, 77, 1887-1892.
- PICO J.-L., HAYAT M. — *Lymphomes non hodgkiniens : biologie, extranodaux primitifs et thérapeutique*. Arnette Blacwell, Paris, 1996.
- SKARIN A., CANELLOS G., ROSENTHAL D., CASE D., MCINTYRE J., PINKUS *et al.* — Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J. Clin. Oncol.*, 1983, 1, 2, 91-98.
- SOLAL CÉLIGNY P., BROUSSE N., FERME C., GISSELBRECHT C., REYES F., COIFFIER B. — *Lymphomes*. Ed Frison-Roche, Paris 1997.
- STEIN H., DELSOL G., PILERI S. *et al.* — *Classical Hodgkin lymphoma*. Ed. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, Lyon 2001.
- ZEITOUN C., BACCARD M., MAROLLEAU J.-P., RYBOJAD M. *et al.* — Autogreffe de moelle osseuse dans le traitement des lymphomes cutanés. *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 1996, 123, 79-84.

PLAN DU CHAPITRE

Leucémies aiguës	656
Généralités	656
Classification	656
Épidémiologie	656
Facteurs favorisants	656
Signes cliniques et biologiques, complications ..	656
Diagnostic et facteurs de pronostic	656
Stratégie thérapeutique	656
Traitement des leucémies aiguës	
lymphoblastiques	657
Traitement des leucémies aiguës myéloïdes ...	659
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	660
Généralités	660
Épidémiologie	660
Classification, symptomatologie et biologie ...	660
Stratégie thérapeutique	660
Traitements médicamenteux	660
Immunothérapie	661
Radiothérapie	661
Splénectomie	661
Greffe de cellules souches	661
Cas particulier : leucémie à tricholeucocytes ...	661
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	662
Généralités	662
Épidémiologie	662
Étiologie	662
Symptomatologie	662
Diagnostic	662
Stratégie thérapeutique	662
Chimiothérapie	662
Greffe de moelle osseuse	662
Moyens thérapeutiques	662
Greffe de cellules souches hématopoïétiques ..	662
Définitions	662
Conditionnement prégreffe	663
Autogreffe	663
Autogreffe et allogreffe	663
Mobilisation des cellules souches	663
Traitement des prélèvements autologues	663
Indications	663
Complications	664
Médicaments cytotoxiques utilisés	665
Prévention de l'iatropathologie	665
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	666
Références bibliographiques	668

33

Traitement des leucémies

Chapitre révisé pour cette édition par :

Christine Fernandez

*Praticien hospitalier, pharmacien,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Christine Fernandez

*Praticien hospitalier, pharmacien,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

Véronique Leblond

*Praticien hospitalier, professeur,
hématologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

Nous remercions

Johnny Moretto

*Interne en pharmacie,
département pharmaceutique,
CHU de Besançon, France,
pour la relecture de ce chapitre.*

Le présent chapitre expose les traitements des leucémies aiguës et chroniques. Pour chacune de ces pathologies, la stratégie est exposée en précisant quels sont les traitements d'induction, de consolidation et d'entretien. La greffe de cellules souches hématopoïétiques, faisant partie intégrante du traitement de ces leucémies, est citée dans les différentes stratégies et exposée dans le détail dans un paragraphe à part (voir p. 662).

LEUCÉMIES AIGÜES

Les leucémies aiguës (LA) se définissent comme une prolifération maligne du tissu hématopoïétique. Elles sont caractérisées par l'expansion clonale de cellules immatures (Vernant, 1992).

GÉNÉRALITÉS

Classification

Le *FAB Cooperative Group*, regroupant des hématologues américains, britanniques et français, a établi une classification reposant sur des arguments morphologiques (coloration de frottis au May-Grunwald-Giemsa) observés sur frottis sanguin ou sur prélèvement de moelle et cytochimiques (réaction des myéloperoxydases et des estérases). Les LA peuvent être divisées en :

- LA lymphoblastiques (LAL) regroupant 3 types : L1, L2, L3. L'appartenance à l'un de ces groupes repose sur la taille de la cellule, la forme du noyau, la présence de nucléoles, l'aspect de la chromatine et la basophilie du cytoplasme ;
- LA myéloïdes (LAM) regroupant 7 types, de M1 à M7. La LAM3 est aussi appelée LA promyélocytaire ;
- La différenciation vers une ou plusieurs lignées cellulaires (granuleuse, monocytaire, érythroblastique, mégacaryocytaire) ainsi que le degré de maturation des cellules (blastés de types I, II ou III) permet de les différencier.

Épidémiologie

La fréquence des LA dans les pays occidentaux est d'environ 3 cas/an/100 000 habitants. Les LA représentent la 20^e cause de décès lié à un cancer. Les LAL sont plus fréquentes chez l'enfant (près de 70 % des cas) et les LAM chez l'adulte.

Facteurs favorisants

Les LA surviennent plus fréquemment en présence de certains facteurs constitutionnels ou acquis et sont liées à l'environnement ou à une iatrogénie.

Facteurs constitutionnels. — L'agammaglobulinémie, l'ataxie-télangiectasie, la maladie de Wiskott-Aldrich, la trisomie 21 peuvent se compliquer de proliférations leucémiques.

Facteurs acquis. — Les hémopathies (syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques), l'exposition à des radiations ionisantes, les traitements antérieurs par cytotoxiques (alkylants, anthracyclines) peuvent donner lieu à une LAM ou une LAL.

Signes cliniques et biologiques, complications

L'installation des signes est en général rapide. Le tableau clinique associe des signes de pancytopenie (pâleur, dyspnée, syndrome hémorragique et infectieux) et des signes tumoraux (splénomégalie, adénopathies).

Anémie. — Elle provient d'un défaut de production. Elle disparaît au cours des rémissions mais son traitement nécessite la transfusion de culots globulaires.

Thrombopénie. — Elle provient d'un déficit de production éventuellement associé à une CIVD. Elle est corrigée par la transfusion de plaquettes. Elle peut s'accompagner d'hémorragies, d'autant plus graves que leur localisation est rétinienne ou cérébro-méningée. En cas de CIVD, seule l'association plaquettes-héparine-chimiothérapie garantit la régression des symptômes. Les blastés ont en effet une activité procoagulante et seule leur destruction permet l'arrêt de la CIVD (bien que la destruction de ceux-ci s'accompagne d'une aggravation transitoire de la CIVD).

Lésions neurologiques. — La localisation méningée peut s'observer dans toutes les formes de LA même si elle est plus fréquente dans les LAM4, les LAM5 et les LAL. Les lésions neurologiques sont dues à une infiltration des blastés par voie sanguine. Les manifestations cliniques sont polymorphes (méningite blastique, paralysie des nerfs crâniens).

Syndrome de lyse tumorale. — Une hypocalcémie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hyponatrémie et un déséquilibre acido-basique sont les signes d'une lyse cellulaire massive et peuvent aboutir à une insuffisance rénale aiguë.

Diagnostic et facteurs de pronostic

Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen de la moelle osseuse (le myélogramme révèle au moins 30 % de blastés), la cytologie et la cytochimie, une étude immunologique des marqueurs cellulaires et, éventuellement, une étude ultrastructurale.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, le type de leucémie, la présence d'anomalies caryotypiques ou moléculaires et la réponse au traitement.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie (Reiffers, 1992). Il peut être séquencé en 3 phases :

- chimiothérapie d'induction destinée à aboutir à une rémission complète, indispensable pour assurer une survie prolongée ;
- chimiothérapie de consolidation ou d'intensification associant éventuellement une greffe de moelle ;
- chimiothérapie d'entretien pouvant prolonger la rémission.

La rémission complète se définit par le retour à un hémogramme et un myélogramme normaux : il ne doit pas subsister plus de 5 % de blastes dans la moelle osseuse.

Le choix du traitement d'induction repose sur le type cytologique et immunologique de LA. La mise en place d'un traitement prophylactique de certaines complications (CIVD, complications neurologiques) dépend aussi du diagnostic initial.

Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques

Le schéma thérapeutique dépend de l'âge du malade. Les LAL de l'enfant sont plus sensibles à la chimiothérapie (Reiffers, 1992).

► Chez l'enfant

Le pronostic est meilleur chez les enfants de 2 à 10 ans. À l'opposé, une blastose initiale élevée, une résistance à la corticothérapie, une forte hyperleucocytose et une hépatosplénomégalie importante constituent des facteurs de mauvais pronostic (Schaison, 1996).

Dans tous les cas, un traitement précoce et intensif améliore les résultats en réduisant le risque d'apparition d'une chimiorésistance.

• Chimiothérapie d'induction

L'association vincristine-prednisone permet d'obtenir une rémission complète dans plus de 80 % des cas.

L'adjonction de L-asparaginase et/ou d'une anthracycline (daunorubicine) permet de maintenir la rémission et d'augmenter sa probabilité de survenue (jusqu'à 98 %). Ces associations permettraient d'améliorer le pronostic en assurant une destruction rapide et précoce des cellules anormales. Le recours aux anthracyclines peut cependant exposer à un risque de cardiotoxicité.

La pharmacocinétique des différentes formes d'asparaginase (extraite d'*Escherichia coli* ou d'*Erwinia carotovora*) peut se traduire cliniquement par des différences cliniques (Otten, 1996).

À titre d'exemple, les associations suivantes peuvent être citées :

FRALLE 93 (France Acute Lymphoblastic Leukemia Enfants).

prednisone	J1 à J21	40 à 60 mg/m ² /j IV
vincristine	J8, J15, J22, J29	1,5 mg/m ² IV
L-asparaginase	J22 à J35 (en 6 injections)	10 000 U/m ² IV

Cette association est prescrite pour les groupes à faible risque (absence de syndrome tumoral, leucocytes inférieurs à 10 000/m³, caryotype sans anomalie). Dans les groupes à risque intermédiaire (syndrome tumoral, atteinte méningée, leucocytes supérieurs à 10 000/m³, caryotype avec une anomalie de structure), une anthracycline sera rajoutée : daunorubicine (40 mg/m²/j à J8, J15, J22) ou idarubicine (8 mg/m²/j à J8, J12, J22). L'idarubicine présenterait une cytotoxicité supérieure à celle des autres anthracyclines associée à une moindre cardiotoxicité et à un passage dans le LCR.

BFM (Berlin-Francfort-Munster).

prednisone	J1 à J30	60 mg/m ² IV
vincristine	J1, J8, J15, J22	1,5 mg/m ² IV
daunorubicine	J1, J8, J15, J22	30 mg/m ² IV
L-asparaginase	J1 à J22	5 000 U/m ² IV
cyclophosphamide	J29	1 000 mg/m ² IV
cytarabine	J31 à J34, J38 à J41, J45 à J48, J52 à J55	75 mg/m ² IV
mercaptopurine	J29 à J57	60 mg/m ²

D'autres protocoles associent cytarabine et téniposide. L'utilisation de ce dernier à fortes doses a été incriminée dans la survenue de leucémies myéloblastiques secondaires.

• Traitement d'intensification

Ce traitement est mis en place dès le premier mois de rémission. Faisant suite au schéma FRALLE 93, le méthotrexate à hautes doses est utilisé. Le protocole BFM peut être utilisé en intensification, à des posologies plus faibles et pendant des périodes plus courtes que la phase d'induction.

D'une manière plus générale, les principes actifs suivants sont utilisés en traitement d'intensification, selon les protocoles : corticoïdes, vindésine, anthracyclines, L-asparaginase, cytarabine et méthotrexate.

• Traitement d'entretien

Ce traitement est indispensable au maintien de la rémission. Il consiste en l'association de :

6-mercaptopurine	1/j	100 mg/m ²
méthotrexate	1/semaine	15 mg/m ² PO ou IM

associés, ou non, à la vincristine et à la prednisone (1/mois). La durée de la rémission sans rechute est proportionnelle à l'intensité du traitement d'entretien ou à sa durée. L'adjonction de cures intermittentes de vincristine et de corticoïdes la prolonge (*Childhood ALL Collaborative Group*, 1996).

Un déficit constitutionnel (total ou partiel) en thiopurine S-méthyltransférase, enzyme responsable de l'inactivation de la 6-mercaptopurine doit conduire à réduire les posologies afin d'éviter une toxicité trop importante (Evans, 1991). La toxicité de la mercaptopurine serait, par ailleurs, réduite par une administration nocturne du médicament (Yates, 1997).

• Greffe de moelle

Selon la sévérité du pronostic, la difficulté d'obtention de la rémission, une allogreffe peut être pratiquée (Vernant, 1992). L'autogreffe n'a d'indication qu'en cas d'impossibilité d'une allogreffe, les résultats étant moins satisfaisants.

• Prophylaxie neuro-méningée

Les rechutes neurologiques atteignent 50 % des enfants non soumis à une prophylaxie neuro-méningée. La radiothérapie (18 à 24 Gy en 12 séances) constitue le traitement de référence. Elle est associée à l'administration de

méthotrexate par voie intrathécale. La chimiothérapie intrathécale peut aussi être administrée seule, combinant méthotrexate, cytarabine et méthylprednisolone. Par ailleurs, le méthotrexate, la cytarabine et l'étoposide utilisés par voie systémique, à hautes doses permettent aussi un passage de la barrière hémato-méningée. La concentration cytotoxique en méthotrexate dans le LCR est estimée à 1 µmol/L. Ce taux est obtenu systématiquement avec des doses de 6 à 8 g/m² par voie systémique. Le recours à de telles doses impose la mise en place d'une *rescue* (sauvetage) par acide folinique, administré 24 h après la fin de la perfusion de méthotrexate, jusqu'à obtention de concentrations en méthotrexate inférieures à 0,2 µmol/L.

Le recours à la chimiothérapie prévient la survenue de la toxicité liée aux irradiations : retard statural, troubles sexuels, tumeurs cérébrales radio-induites. La radiothérapie sera réservée aux LAL à haut risque et aux enfants de plus de 4 ans.

Actuellement, le taux de guérison atteint 90 % pour les formes de bas risque.

• Traitement des rechutes

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement. Celles apparaissant en cours de traitement sont les plus sévères. Elles impliquent l'administration de cytotoxiques non encore utilisés : amasacrine, étoposide, thioguanine, cytarabine à forte dose.

Hormis les rechutes tardives, la greffe est pratiquée chaque fois que possible.

► Chez l'adulte

Les LAL représentent 20 % des LA de l'adulte. La rémission complète est obtenue dans 70 à 80 % des cas mais la survie sans rechute ne concerne que 25 à 35 % des malades (Fièvre, 1996 ; Ching-Hon Pui, 1998).

La phase d'induction comprend généralement une association corticoïde-vincristine (ou vindésine)-anthracycline- cyclophosphamide.

Le choix de la chimiothérapie de consolidation dépend des facteurs de pronostic.

Les LAL à haut risque recevront par la suite une greffe de moelle (allogreffe ou autogreffe).

L'adjonction d'un facteur de croissance hématopoïétique réduit l'incidence des infections sans toutefois réussir à prolonger la survie. (Ottmann, 1995).

À titre d'exemple, le protocole LALA 94 (Groupe d'étude des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte) prévoit le schéma thérapeutique suivant :

• Chimiothérapie d'induction

prednisone	60 mg/m ²	J1 à J7, J15, J21	IV ou PO
vincristine	2 mg/m ²	J1, J8, J15, J22	
idarubicine	9 mg/m ²	J1, J2, J3, J8	
cyclophosphamide	750 mg/m ²	J1, J8	

L'idarubicine peut être substituée par la daunorubicine (30 mg/m² J1, J2, J3, J15, J16). Notons que dans d'autres essais, les différents principes actifs testés (daunorubicine *versus* mitoxantrone) n'ont pas montré de différence (Cuttner, 1991).

Les facteurs de pronostic définissant la suite du traitement sont, notamment, la présence du chromosome Philadelphie, d'un transcrit bcr-abl ou d'une translocation (4,11), (1,19), l'absence de rémission complète après induction, la survenue d'une atteinte neuro-méningée.

• Traitement de consolidation

Dans le cas des LAL T et non T à risque standard en rémission complète, le traitement de consolidation comporte :

cytarabine	J1-J4	2 × 1 g/m ²
mitoxantrone	J3 à J5	10 mg/m ²
lenograstim	à partir de J6	105 µg (1 ampoule)

ou :

cytarabine	J1-J4	2 × 1 g/m ²
cyclophosphamide	J1-J5-J29	1 g/m ²
mercaptopurine	J1 à J28	60 mg/m ² PO

Ces deux schémas de consolidation sont suivis en alternance de l'administration de :

méthotrexate	J1	1 500 mg/m ²
L-asparaginase	J2	10 000 UI/m ²

et de :

cyclophosphamide	J1	1 g/m ²
cytarabine	J1	500 mg/m ²

Ce traitement est poursuivi pendant une durée de 30 mois, au rythme de cures mensuelles puis bimestrielles.

Dans le cas des LAL à haut risque, le traitement de consolidation est identique. Les deux premières cures de méthotrexate-L-asparaginase sont suivies d'une greffe de moelle (allo- ou autogreffe, selon l'existence, ou non, d'un donneur géno-identique ou phéno-identique).

• Prophylaxie neuro-méningée

La localisation initiale neuro-méningée existe chez 7 % des malades.

Le traitement prophylactique est systématique, il associe radiothérapie (18 à 24 Gy en 2 à 3 semaines) et chimiothérapie intrathécale (4 à 18 injections sur une durée d'environ 6 mois à partir du J1 de l'induction) (Reiffers, 1992) :

méthotrexate	10 mg/m ²
cytarabine	20-25 mg/m ²
prednisolone	40 mg

Traitement des leucémies aiguës myéloïdes

► Chez l'enfant

Les LAM sont rarement rencontrées chez l'enfant. Leur traitement associe :

cytarabine	J1 à J7	100 à 200 mg/m ² /j
daunorubicine	J1 à J3	60 mg/m ² /j

Cette association permet d'aboutir à une rémission complète dans 80 à 85 % des cas. La daunorubicine peut être remplacée par l'idarubicine.

Le traitement d'intensification comprend la cytarabine à fortes doses. Il peut dispenser d'un traitement d'entretien qui, le cas échéant, comprendra 6-mercaptopurine et cytarabine pendant 18 à 24 mois.

L'allogreffe sera envisagée dans les cas de moins bon pronostic, s'il existe un donneur géno-identique.

Chez l'enfant, la tolérance au conditionnement prégreffe est meilleure et la survenue de réactions du greffon contre l'hôte moins fréquente. La greffe constitue donc une thérapeutique couramment utilisée en première rémission complète.

Le traitement neuro-méningé (irradiations et injections intrathécales) est réalisé en cas de localisation méningée initiale ou en prophylaxie des formes M4 et M5.

► Chez l'adulte

• Traitement d'induction

Le traitement d'induction associe la cytarabine (pendant 3 jours) à une anthracycline (pendant 7 jours) (Reiffers, 1992; Reiffers, 1996) :

cytarabine	J1 à J7 ou J10	100-200 mg/m ² /j
daunorubicine	J1 à J3	45-60 mg/m ² /j

L'efficacité de la cytarabine est meilleure si elle est administrée par perfusion continue plutôt que par voie sous-cutanée ou que par injections IV discontinues. La daunorubicine peut être remplacée par l'idarubicine (35 mg/m²/j J1 à J3), l'idarubicine (8 mg/m²/j de J1 à J5 ou 12 à 13 mg/m²/j de J1 à J3) ou la mitoxantrone.

Ce traitement permet une rémission complète dans 60 à 80 % des cas.

Dans le cas particulier de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3), l'acide tout-trans-rétinoïque est utilisé à la posologie de 45 mg/m²/j en 2 prises pendant, au plus, 90 jours. L'acide tout-trans-rétinoïque est associé à la cytarabine et à la daunorubicine dans le protocole LAP 93.

En cas de contre-indication aux anthracyclines, dans les formes réfractaires ou en cas de rechute, et après un traitement ayant comporté un rétinoïde, le trioxys d'arsenic peut être utilisé.

Pendant les phases d'induction et de consolidation, l'adjonction d'un facteur de croissance hématopoïétique (filgrastime *Neupogen* 5 µg/kg/j) réduit la probabilité de survenue des infections par diminution de la durée de la neutropénie (Heil, 1997).

• Traitement de consolidation ou d'intensification

Chez les patients en rémission complète, l'un des trois schémas thérapeutiques suivants est appliqué :

- chimiothérapie d'intensification ;
- chimiothérapie puis allogreffe de moelle osseuse ;
- chimiothérapie puis autogreffe de moelle osseuse.

Dans le premier cas, la chimiothérapie consiste en de fortes doses de cytarabine (3 000 à 6 000 mg/m²/j pendant 4 à 6 jours) (Cassileth, 1998) associée, ou non, à une anthracycline (daunorubicine) ou à l'amsacrine.

L'allogreffe s'adresse essentiellement aux malades de moins de 50 ans ayant dans leur fratrie un donneur HLA identique.

Dans le cas des LAM de mauvais pronostic la greffe est envisagée en première rémission complète. L'allogreffe demeure nécessaire en cas de rechute.

Plusieurs essais ont comparé la consolidation par chimiothérapie, allogreffe ou autogreffe. Les résultats diffèrent selon les protocoles d'intensification ainsi que le traitement prégreffe (irradiation corporelle totale *versus* chimiothérapie) (Zittoun, 1995; Burnett, 1998; Cassileth, 1993). L'essai le plus récent (Cassileth, 1998) rapporte une survie plus longue chez les patients traités par cytarabine à fortes doses (plutôt que par autogreffe de moelle sans conditionnement par irradiation corporelle totale).

Dans le cas de la LA promyélocytaire, la consolidation comprend (protocole LAP 93) :

daunorubicine	J1-J3	60 mg/m ² /j
cytarabine	J1-J7	200 mg/m ² /12 h

éventuellement suivi d'une deuxième cure de :

daunorubicine	J1-J3	45 mg/m ² /j
cytarabine	J1-J4	1 000 mg/m ² /12 h

• Traitement d'entretien

Prescrite à doses faibles, cette chimiothérapie sera prolongée pendant 2 à 3 ans. La cytarabine peut être utilisée, éventuellement associée à d'autres cytotoxiques : 6-thioguanine, 6-mercaptopurine, cyclophosphamide.

• Prophylaxie neuro-méningée

Cette prophylaxie est systématique dans les cas de LAM 4 et 5 ou de LA avec hyperleucocytose. Elle consiste alors en une irradiation du système nerveux central (18 à 24 Gy), avec injection intrathécale de méthotrexate (10 à 15 mg/m²) et de cytarabine (30 à 50 mg/m²).

• Traitement des rechutes

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les 2 ans suivant la rémission. Leur traitement implique l'utilisation de cytotoxiques non utilisés en 1^{re} intention : cytarabine à forte dose ($> 1 \text{ g/m}^2/\text{j}$) associée à la daunorubicine, l'idarubicine, la mitoxantrone ou l'amsacrine.

Le facteur de pronostic essentiel est la durée de la 1^{re} rémission : 60 % de résistances sont rencontrées dans les rémissions inférieures à 6 mois, 10 % dans les rémissions supérieures à 2 ans. La durée de la 2^e rémission est toujours plus brève que celle de la première.

Le pourcentage de survie sans rechute à 5 ans est d'environ 25 %. L'allogreffe de moelle osseuse est le seul traitement permettant d'obtenir une survie en 2^e rémission à long terme.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

La LLC se définit par une augmentation permanente du nombre de lymphocytes dans le sang, supérieure à $4 \times 10^9/\text{L}$ (Farcet, 1992).

GÉNÉRALITÉS

Épidémiologie

La LLC constitue la forme la plus fréquente de leucémie dans les pays occidentaux. Son incidence est de 2,7 cas/100 000 habitants. Elle est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme et touche majoritairement les sujets de plus de 40 ans. L'âge médian du diagnostic est de 65 ans (Genet, 2006).

Classification, symptomatologie et biologie

Il existe plusieurs classifications des LLC, celles de Rai (1975) et de Binet (1981) étant les plus utilisées. Elles reposent sur les taux en hémoglobine, la numération des plaquettes et des lymphocytes ainsi que sur la présence et l'étendue d'adénopathies, d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie.

Rai différencie 5 stades :

Stade 0	Lymphocytose sanguine et médullaire isolée : lymphocytose périphérique absolue supérieure à $15\,000/\text{mm}^3$ et infiltration médullaire supérieure à 40 %
Stade I	Stade 0 avec adénopathies
Stade II	Stade 0 avec splénomégalie et/ou hépatomégalie et/ou adénopathies
Stade III	Stade 0 avec anémie (hémoglobine inférieure à 11 g/dL) avec, ou sans, adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie
Stade IV	Stade 0 avec thrombopénie (plaquettes inférieures à $100\,000/\text{mm}^3$) avec, ou sans, adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie

Binet distingue 3 stades :

Stade A	Hémoglobine $> 10 \text{ g}/100 \text{ mL}$; plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$	Moins de 3 aires lymphoïdes anormales
Stade B	Hémoglobine $> 10 \text{ g}/100 \text{ mL}$; plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$	Plus de 3 aires lymphoïdes anormales
Stade C	Hémoglobine $< 10 \text{ g}/100 \text{ mL}$ et/ou plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$	

La LLC est caractérisée par l'accumulation, au niveau périphérique, de lymphocytes fonctionnellement immatures, de type B. Il existe par ailleurs une infiltration par ces cellules des ganglions lymphatiques, de la rate et du foie.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Traitements médicamenteux

La stratégie thérapeutique est définie en fonction du stade de la maladie.

► Stade A (classification de Binet)

Le traitement par chloraminophène, associé ou non à la prednisone, n'améliore pas l'état des patients au stade A. De plus, des cancers épithéliaux surviendraient plus fréquemment chez les malades traités par chloraminophène. En l'absence de traitement curatif, l'abstention thérapeutique est préconisée (Dighiero, 1998).

► Stades B et C (classification de Binet)

En monochimiothérapie, le chloraminophène est le médicament le plus utilisé, seul ou associé aux corticoïdes ou à d'autres cytotoxiques.

Les protocoles les plus courants sont les suivants :

Protocole COP (CVP)

cyclophosphamide	J1 à J5	300 mg/m ² PO
vincristine	J1	1,4 mg/m ² IV
prednisone	J1 à J5	100 mg/m ² PO

Rythme : toutes les 3 semaines, ou :

cyclophosphamide	J6	600 mg/m ² IV
vincristine	J6	1 mg/m ² IV
prednisone	J1 à J5	60 mg/m ² PO

Rythme : toutes les 4 semaines, ou :

cyclophosphamide	J1 à J5	300 mg/m ² IV
vincristine	J1	1 mg/m ² IV
prednisone	J1 à J5	40 mg/m ² PO

Rythme : toutes les 4 semaines.

Protocole CAP

cyclophosphamide	J1	750 mg/m ² IV
adriamycine	J1	50 mg/m ² IV
prednisone	J1 à J5	100 mg/m ² PO

Protocole CHOP

cyclophosphamide	J1 à J5	300 mg/m ² PO
doxorubicine	J1	25 mg/m ² IV
vincristine	J1	1 mg/m ² IV
prednisolone	J1 à J5	40 mg/m ² PO

Rythme : toutes les 4 semaines.

Protocole POACH

prednisone	J1 à J7	100 mg PO
vincristine	J1	2 mg/m ² IV
cytarabine	J1 à J5	25 mg/m ² 2 fois/jour
cyclophosphamide	J1	500 mg/m ² IV
doxorubicine	J1, J8, J15	15 mg/m ² IV

Rythme : toutes les 4 semaines.

Les analogues des purines peuvent être utilisés seuls ou en association (Reman, 1995).

La fludarabine a démontré une efficacité dans certains cas où les schémas classiques étaient inefficaces (Keating, 1990). En monothérapie, la fludarabine est utilisée selon le protocole suivant :

fludarabine	J1 à J5	25 à 30 mg/m ² /j

Rythme : toutes les 4 semaines.

Une étude comparant la fludarabine d'une part au protocole CAP ou au chloraminophène d'autre part, a permis d'établir la supériorité de la fludarabine en termes de durée de rémission dans les traitements de première ligne et en termes de taux de rémission partielle ou complète dans les traitements de seconde ligne. (Johnson, 1996).

Il faut noter cependant que les analogues nucléosidiques sont tous de puissants immunosuppresseurs et exposent à des infections opportunistes. De plus, il semblerait que l'incidence des hémolyses auto-immunes soit plus importante avec ces traitements (Oken, 1998).

L'association prednisone-chloraminophène-pentostatine a été testée dans les stades B mais abandonnée en raison de la fréquence de survenue des infections opportunistes (Oken, 1998) :

prednisone	J1 à J5 puis J14 à J19	80 mg PO
chloraminophène	J1 et J14	30 mg/m ²
pentostatine	J1 et J14	2 mg/m ²

Une étude randomisée testant fludarabine *versus* CAP *versus* CHOP a montré plus de réponse après le CHOP et la fludarabine. De plus, l'association cyclophosphamide-fludarabine entraîne une meilleure réponse que la fludarabine seule (Leporrier, 2001). L'association fludarabine-cyclophosphamide a une place importante dans le traitement des sujets jeunes.

Immunothérapie

Le rituximab, anticorps dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B, est utilisé en association avec la chimiothérapie, notamment les associations fludarabine-cyclophosphamide et cladribine-cyclophosphamide (Byrd, 2005 ; Robak, 2006).

L'alemtuzumab, anticorps dirigé contre l'antigène D52, présent à la surface des lymphocytes B et T, est utilisé en cas d'échec aux traitements par alkylants ou chez qui la réponse à la fludarabine n'a pas été satisfaisante (Keating, 2002).

Radiothérapie

Cette pratique est en voie d'être abandonnée. Les formes graves peuvent cependant être traitées par irradiation (totale, hémicorporelle, extracorporelle du sang, du thymus). En cas de contre-indication de la splénectomie et si le volume de la rate est très important, l'irradiation de cet organe peut être pratiquée (Maloum, 1996).

Splénectomie

La splénectomie est pratiquée essentiellement en cas d'anémie hémolytique ou de thrombopénie auto-immune (Maloum, 1996).

Grefe de cellules souches

La chimiorésistance constituant un facteur de mauvais pronostic, la greffe est pratiquée prioritairement chez des patients résistant à une chimiothérapie préalable (CHOP, fludarabine). Le facteur limitant est l'obtention d'un greffon peu contaminé. L'allogreffe est réservée aux patients de moins de 50 ans ayant un donneur compatible. Elle demeure le seul traitement curatif de la LLC.

Cas particulier : leucémie à tricholeucocytes

La leucémie à tricholeucocytes appartient au groupe des hémopathies lymphoïdes chroniques (Farcet, 1992). Elle représente 2 % de l'ensemble des leucémies et atteint préférentiellement les hommes entre 40 et 60 ans. Son diagnostic est basé sur l'identification morphologique des tricholeucocytes dans le sang et la moelle.

Le traitement repose sur l'administration d'analogues nucléosidiques : cladribine (0,1 mg/kg/j pendant 7 jours) ou pentostatine (4 mg/m² 2 fois par mois). Dans ce dernier cas, le traitement est poursuivi jusqu'à atteindre la rémission complète, pendant 12 mois au maximum. L'absence de rémission partielle dans les 6 premiers mois contre-indique la poursuite du traitement. L'interféron α a aussi été utilisé dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Cependant, les résultats sont inférieurs à ceux obtenus avec les analogues des purines qui permettent d'obtenir des rémissions plus fréquentes et plus durables.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC)

La LMC se caractérise essentiellement par une prolifération des cellules de la lignée granuleuse. Le chromosome Philadelphie (Ph¹) résultant d'une translocation entre les chromosomes 22 et 9 est présent chez 95 % des patients (Tanzer, 1992 ; Lacotte-Thierry, 1999).

La LMC évolue en 3 phases :

- phase chronique traitée par chimiothérapie ;
- phase d'accélération ;
- crise aiguë ou blastique.

GÉNÉRALITÉS

Épidémiologie

La LMC représente environ 25 % des leucémies de l'adulte. Son incidence est de 1/100 000 cas/an en France. L'âge de survenue se situe le plus souvent après 40 ans.

Étiologie

Différents facteurs ont été impliqués dans la survenue d'une LMC : exposition aux radiations ionisantes ou aux vapeurs de benzène, par exemple. Cependant, dans la plupart des cas, aucune cause n'est retrouvée.

Symptomatologie

Au stade chronique, les signes cliniques sont discrets, se résumant à une asthénie, un amaigrissement ou des douleurs de l'hypochondre gauche.

Après 2 à 3 ans d'évolution, apparaît la phase d'accélération avec recrudescence de l'asthénie et de signes associés à l'insuffisance médullaire (anémie, thrombopénie, neutropénie).

La phase de transformation aiguë est dominée par les signes d'insuffisance médullaire (hémorragies, infections) et les douleurs osseuses.

Diagnostic

L'examen cytologique du sang et de la moelle permet d'établir le diagnostic. Sont retrouvées une hyperleucocytose et

une myélémie (cellules granuleuses immatures). L'examen cytogénétique met en évidence, dans 95 % des cas, la translocation (9; 22) (chromosome de Philadelphie) et la biologie moléculaire met en évidence un transcrit bcr-abl.

Au stade de la transformation aiguë, les pourcentages de blastes dans la moelle et dans le sang augmentent (> 30 %).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Chimiothérapie

L'interféron α induit des rémissions hématologiques ainsi que des réponses cytogénétiques partielles, voir totales dans 10 % des cas, chez 70 à 80 % des patients naïfs de tout traitement (Katarjian, 1995 ; Allan, 1995). À l'opposé, l'interféron α ne permet pas l'obtention de rémissions moléculaires. Comparativement au busulfan et à l'hydroxyurée, des essais randomisés ont démontré la supériorité de l'interféron en termes de médiane de survie.

L'interféron α est utilisé à des posologies de 5 millions d'UI/m²/j jusqu'à atteindre 2 000 à 4 000 leucocytes/mm³. Le relais est ensuite assuré par un traitement d'entretien, à vie, en réduisant de 50 % les doses d'induction (espacement des administrations ou réduction de la posologie) afin de maintenir les numérations sanguines obtenues en fin de phase d'induction.

La comparaison interféron seul *versus* interféron associé à la cytarabine a révélé la supériorité de l'association en termes de réponse cytogénétique complète (Guihlot, 1997).

En cas d'échec à l'interféron, l'imatinib (*Glivec*) peut être prescrit en monothérapie (Druker, 2001 a et b). L'imatinib peut être utilisé aussi bien en phase chronique qu'en phase accélérée ou en crise blastique.

La posologie est de 400 mg/j pour les LMC en phase chronique et 600 mg/j pour les LMC en phase accélérée ou en crise blastique, par voie orale, en une seule prise. En cas d'évolution de la maladie, ces posologies pourront être augmentées jusqu'à 800 mg/j (en 2 prises).

Greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle allogénique constitue le seul traitement radical permettant la disparition complète du chromosome Philadelphie et la rémission complète moléculaire.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES

Définitions

La greffe de cellules souches de moelle fait partie intégrante de nombreux protocoles d'intensification thérapeutique dans le traitement des leucémies. Le greffon permet une

reconstitution hématopoïétique rapide et diminue la toxicité hématologique de ces intensifications thérapeutiques.

Selon l'origine et la nature du greffon, on distingue :

- la greffe autologue (autogreffe), dans laquelle les cellules proviennent du donneur lui-même ;
- la greffe allogénique (allogreffe) où les cellules proviennent d'un donneur géno-identique, phéno-identique. L'effet antileucémique du greffon peut contribuer à l'éradication des cellules anormales résiduelles.

Les cellules souches de moelle osseuse peuvent être prélevées selon 2 techniques :

- le prélèvement direct par ponction. Cette opération nécessite une anesthésie générale. Les ponctions sont réalisées au niveau de la crête iliaque ou du sternum. Cinq cents millilitres à 1 L de moelle sont nécessaires (environ 2×10^8 cellules mononuclées par kg de poids du receveur) ;
- le prélèvement de cellules souches périphériques par cytophérèse, à partir d'une simple ponction veineuse, après protocole de mobilisation des cellules par facteurs de croissance hématopoïétiques.

Conditionnement prégreffe

La greffe est toujours précédée d'un conditionnement dont l'objectif principal est la destruction des cellules malignes et, dans le cas des greffes allogéniques, la constitution d'une immunodépression prévenant le rejet.

Le conditionnement est généralement basé sur l'association suivante :

- irradiation corporelle totale (10 Gy en dose unique ou 12 Gy en doses fractionnées) ;
- chimiothérapie, essentiellement à base de cyclophosphamide (60 mg/kg pendant 2 jours). D'autres cytotoxiques peuvent aussi être administrés : cytarabine ou étoposide.

L'irradiation est parfois remplacée par l'administration de busulfan (16 mg/kg).

Dans le cas particulier des LAM, les conditionnements suivants peuvent être appliqués :

Autogreffe

Protocole BAVC

carbustine	J6 avant transfusion des cellules hématopoïétiques	800 mg/m ²
amsacrine	J5, J4, J3 avant transfusion	150 mg/m ²
étoposide	J5, J4, J3 avant transfusion	150 mg/m ²
cytarabine	J5, J4, J3 avant transfusion	300 mg/m ²

Protocole busulfan-étoposide

étoposide	J3 avant la transfusion de cellules hématopoïétiques	60 mg/kg
busulfan	J7 à J4 avant transfusion	4 mg/kg

Protocole TEC

étoposide	J8 avant transfusion de cellules hématopoïétiques	1 500 mg/m ²
cyclophosphamide	J7, J6 avant transfusion	60 mg/kg

Autogreffe et allogreffe

Protocole busulfan-cyclophosphamide

busulfan	J7 à J4 avant transfusion des cellules hématopoïétiques	4 mg/kg
cyclophosphamide	J3, J2 avant transfusion	60 à 100 mg/kg

Mobilisation des cellules souches

Le G-CSF (filgrastime) peut être administré en vue de la mobilisation de cellules souches. L'objectif est d'augmenter la concentration sanguine en progéniteurs hématopoïétiques et d'améliorer le rendement de la cytophérèse.

Le filgrastime est utilisé à une posologie 10 µg/kg/j pendant 6 jours, les cytophérèses ayant lieu généralement aux jours 5, 6 et 7 ou de manière optimale lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est compris entre $0,5 \times 10^9/L$ et $5 \times 10^9/L$.

Traitement des prélèvements autologues

Afin de détruire les cellules malignes résiduelles, le prélèvement peut être traité par anticorps ou par chimiothérapie (4-hydroperoxycyclophosphamide).

Indications

Certaines indications de l'auto- et de l'allogreffe sont encore contestées et en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.

► Autogreffe

• Leucémie aiguë myéloïde

L'autogreffe est pratiquée en deuxième rémission et plus rarement en première rémission.

• Leucémie aiguë lymphoblastique

En deuxième rémission chez l'enfant et en première chez l'adulte, en l'absence de donneur géno- ou phéno-identique.

L'autogreffe est réservée aux sujets de moins de 60 ans, après traitement ex vivo du greffon. L'influence de cette thérapeutique sur la survie reste encore à évaluer.

► Allogreffe

• **Leucémie aiguë lymphoblastique**

Une greffe de moelle osseuse peut être envisagée en 1^{re} rémission complète, pour les formes de pronostic le plus sévère (translocation t (9; 22), transcrit chimérique bcr-abl, anomalie caryotypique impliquant le 11q23, résistance à la chimiothérapie).

La greffe est aussi réalisée si la rémission complète a été d'obtention difficile ou en cas de rechute précoce (dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement d'entretien). La greffe géno-identique permet la guérison dans près de 50 % des cas.

• **Leucémie aiguë myéloblastique de l'adulte**

En première rémission, chez les patients de bas risque ou de risque intermédiaire, l'intensification par aracytine donne des pourcentages de survie proches de ceux de la greffe (Cassilegh, 1998). Cependant, en cas de rechute, l'allogreffe devient impérative.

• **Leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant**

En première rémission, les résultats de l'allogreffe sont meilleurs chez l'enfant que chez l'adulte, en raison d'une meilleure tolérance au conditionnement et d'une moindre incidence des réactions du greffon contre l'hôte (GVH). Le pourcentage de réussite est variable selon que la greffe est réalisée en première ou seconde rémission. En cas de rechute après allogreffe, plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

- injection de lymphocytes du donneur afin de provoquer une réaction du greffon contre la leucémie ;
- deuxième allogreffe si la rechute survient plus d'un an après la première greffe (en raison de leur toxicité, deux conditionnements ne peuvent être réalisés la même année).

• **Leucémie myéloïde chronique**

Les résultats sont meilleurs chez les sujets en phase chronique plutôt qu'en phase accélérée ou blastique. Lorsque la greffe géno-identique n'est pas réalisable (absence de donneur), une greffe phéno-identique peut être envisagée. Les essais de Hansen (1998) ont montré que chez un groupe de patients de moins de 50 ans greffés dans l'année du diagnostic et ayant un donneur HLA A.B. DRB1 compatible, la survie atteignait 74 % à 3 ans.

Les facteurs de pronostic sont l'âge du malade, le délai écoulé depuis le diagnostic, la phase de la maladie, le sexe du donneur (moins bons résultats pour des donneurs de sexe féminin chez des receveurs de sexe masculin).

La greffe de moelle autologue peut aussi être pratiquée. En vue d'une autogreffe, il est possible de mobiliser quelques cellules hématopoïétiques ne portant pas l'anomalie bcr-abl par administration de cytotoxiques à fortes doses, associés à des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Plusieurs protocoles cytotoxiques ont été testés, associant idarubicine, cytarabine et étoposide ou cytarabine et daunorubicine.

Complications

Les complications sont dues au conditionnement ou à la greffe en elle-même.

► **Complications liées au conditionnement**

Maladie veino-occlusive du foie. — Une prise de poids rapide et inexplicée, une hépatomégalie, un mauvais rendement plaquettaire, un ictère doivent conduire à évoquer une maladie veino-occlusive du foie. L'administration d'héparine pourrait prévenir l'apparition de ce syndrome traduisant l'obstruction des veines centrolobulaires.

Pneumopathie interstitielle. — Elle peut être due au conditionnement mais est généralement d'origine virale (cytomégalovirus), plus rarement bactérienne ou parasitaire (*Pneumocystis carinii*). L'administration de *Bactrim* (triméthoprime et sulfaméthoxazole) est utilisée en prophylaxie de l'infection à *pneumocystis carinii*.

Toxicité neurologique. — Chez l'enfant, l'irradiation crânienne peut-être à l'origine de troubles endocriniens, et, plus rarement, de tumeurs cérébrales et de déficits psychomoteurs.

► **Complications dues à la greffe**

Réaction du greffon contre l'hôte. — Les signes cliniques sont cutanés (rash), digestifs (diarrhée) et hépatiques. La prévention de la GVH associe ciclosporine (2,5 mg/kg/j) et méthotrexate (15 mg/m² à J1, 10 mg/m² à J3 et J6). Elle est débutée 24 h avant la greffe. Le relais est ensuite pris par voie orale et les posologies sont adaptées en fonction des taux sanguins de ciclosporine (Miller, 1994).

L'adjonction de corticoïdes (méthylprednisolone) augmenterait l'incidence des infections sans réduire la fréquence de survenue de la GVH (Sayer, 1994).

Infections. — Après greffe de cellules souches sanguines, la reconstitution hématopoïétique est habituellement plus rapide qu'après greffe de moelle. La reconstitution immunitaire peut, dans tous les cas, prendre plusieurs semaines au cours desquelles le malade est particulièrement sensible aux infections.

La reconstitution hématopoïétique peut être accélérée par administration de G-CSF (10 µg/kg/j, 24 h après la greffe jusqu'à atteindre 10⁹ polynucléaires neutrophiles/L pendant 3 jours consécutifs puis 5 µg/kg/j pendant 3 jours). Ce traitement perd partiellement de son intérêt dans le cas de greffe de cellules souches périphériques puisqu'il ne permet, dans ce cas qu'un raccourcissement d'environ 24 h de la période de leucopénie importante.

La survenue des infections à cocci Gram positif est d'autant plus probable que le conditionnement a comporté une irradiation splénique ou un traitement par busulfan, lui aussi à l'origine d'une asplénie. La prophylaxie consiste en l'administration d'*Oracilline* en traitement prolongé.

MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES UTILISÉS

Tableau 33.1. Médicaments cytotoxiques utilisés.

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques
adriamycine	<i>Adriblastine</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 10, 50, 100 mg Solution pour perfusion à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL, 200 mg/100 mL
busulfan	<i>Myléran</i>	Comprimé à 2 mg
carmustine	<i>BICNU</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 100 mg à reconstituer dans 3 mL d'éthanol pur
chlorambucil	<i>Chloraminophène</i>	Gélule à 2 mg
cladribine	<i>Leustatine</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 10 mg
cyclophosphamide	<i>Endoxan</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 500 et 1 000 mg
cytarabine	<i>Aracytine</i> <i>Cytarbel</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 100, 500 mg, 1 et 2 g Solution à 40 mg/2 mL, 100 mg/5 mL, 500 mg/10 mL, 1 g/20 mL
dactinomycine	<i>Lyovac-Cosmegen</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 500 µg
daunorubicine	<i>Cerubidine</i> <i>(Rubidomycine)</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 20 mg
etoposide	<i>Vépéside</i>	Solution à 20 mg/mL
filgrastime	<i>Neupogen</i>	Solution à 30 ou 48 MU (300 ou 480 µg)
fludarabine	<i>Fludara</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 50 mg
hydroxyurée	<i>Hydréa</i>	Gélule à 500 mg
idarubicine	<i>Zavedos</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 5, 10 mg Gélule à 1, 5, 10 et 25 mg
Imatinib	<i>Glivec</i>	Gélule à 100 mg
interféron α 2a	<i>Roféron</i>	Solution à 3, 4,5, 6, 9, 18 millions d'UI
interféron α 2b	<i>Introna</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 1, 3, 5, 10, 18, 30 millions d'UI Solution à 10, 25 millions d'UI
L-asparaginase	<i>Kidrolase, Erwinia</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 10 000 unités
mercaptopurine	<i>Purinéthol</i>	Comprimé à 50 mg
méthotrexate	<i>Lédertrexate (1),</i> <i>Méthotrexate Asta Médica (2)</i> <i>Méthotrexate Bellon (3)</i>	(1) : solution injectable à 2,5, 25 mg/mL (sans conservateur) (1) : lyophilisat pour usage parentéral à 500 mg, 1 g (sans conservateur) (2) : lyophilisat pour usage parentéral à 25 mg (3) : comprimé à 2,5 mg (3) : lyophilisat pour usage parentéral à 2,5, 10 mg (avec conservateur)
mitoxantrone	<i>Novantrone</i>	Solution à 25 mg/12,5 mL, 20 mg/10 mL, 10 mg/5 mL
pentostatine	<i>Nipent</i>	Lyophilisat pour usage parentéral à 10 mg
thioguanine	<i>Lanvis</i>	Comprimé à 40 mg
vincristine	<i>Oncovin, Vincristine</i>	Solution à 1 mg/mL (flacons de 1 mL) et lyophilisat de 1 mg
rituximab	<i>Mabthera</i>	Solution pour perfusion 100 mg/10 mL et 500 mg/50 mL
alemtuzumab	<i>MabCampath</i>	Solution pour perfusion 30 mg/3 mL
trioxyde d'arsenic	<i>Trisenox</i>	Solution pour perfusion 10 mg/10 mL

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Les effets indésirables et leur prévention sont traités dans le chapitre 34 « Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse ».

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. M^{me} B, 32 ans, est hospitalisée en novembre 1997 pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une hémopathie.

Depuis septembre 1997, M^{me} B. souffre d'une altération de l'état général avec douleurs articulaires chroniques évoluant depuis plus d'un an.

L'examen clinique révèle des adénopathies, cervicales diffuses d'environ 2-3 cm, sous-claviculaires gauches et inguinales bilatérales.

Aucune hépatomégalie ni hypertrophie amygdalienne ne sont notées.

Le bilan biologique révèle :

- hémoglobine 9,4 g/100 mL ;
- plaquettes 83 000/mm³.
- polynucléaires 19 000/mm³.

et présence d'un envahissement par des cellules blastiques évoquant des lymphoblastes.

Le myélogramme est celui d'une moelle très riche, envahie par des lymphoblastes peroxydase négative et absence de granulations azurophiles.

Le caryotype relève une translocation (9-22).

Le phénotypage est en faveur d'une LAL B de type pro-B (CD24+, CD19+, HLAd+ et CD20-).

Le taux en fibrinogène circulant est abaissé (0,8 g/L), le TCA est allongé et le TP est diminué (34 s/témoin 30 s et 60 %, respectivement).

QUESTIONS

1. Qu'évoque l'association des signes biologiques suivants : thrombopénie-fibrinopénie-diminution des facteurs de la coagulation ?

2. Sur quel(s) médicament(s) repose le traitement de ce syndrome ?

La patiente est incluse dans le protocole LALA 94 après recueil écrit de son consentement éclairé.

Le traitement comprend :

- idarubicine (*Zavédos*) :

13 mg J1-J2-J3-J8 ;

- cyclophosphamide (*Endoxan*) :

1 100 mg J1-J2 ;

- vincristine (*Oncovin*) :

2 mg J1-J8-J15-J22 ;

- prednisone (*Cortancyl*) :

80 mg J1 à J7 et J15 à J21.

Le traitement associe, par ailleurs, du *Kytril* (granisétron), de l'héparine et l'association d'anti-infectieux suivants : imipénem, amikacine, vancomycine, amphotéricine B, fluconazole et aciclovir.

3. Justifier l'administration de ces médicaments.

À J8, la vincristine est remplacée par le téniposide.

4. Quel type de toxicité a été susceptible d'induire ce changement ?

Simultanément, des injections intrathécales associent :

- méthotrexate : 15 mg ;
- cytarabine : 40 mg ;
- méthylprednisolone : 40 mg.

5. Quel est l'objectif de ces injections ?

À J8 et J15, des NFS sont pratiquées et révèlent :

- hémoglobine : 8,3 g/dL (J8)-9,2 g/dL (J15) ;
- plaquettes : 45 000/mm³ (J8)-34 000/mm³ (J15) ;
- leucocytes : 900/mm³ (J8)-200/mm³ (J15).

À J15, le contrôle médullaire note 90 % de cellules blastiques.

Un traitement postinduction est décidé, il comprend :

- cytarabine (*Aracytine*) : 1,7 g × 2 J1 à J4 ;
- mitoxantrone (*Novantrone*) : 17 mg J3 à J5 ;
- lénograstime (*Granocyte*) : 3 mg/j à partir de J6.

Trois mois après le début du traitement d'induction, la rémission est obtenue avec cependant persistance du transcrit bcr-abl.

La présence dans la fratrie d'un donneur compatible permet de programmer une allogreffe pour le mois d'avril.

6. Décrivez le conditionnement prégreffe.

L'allogreffe est réalisée en présence du bilan hématologique suivant :

- hémoglobine : 8,4 g/100 mL ;
- leucocytes : 80/mm³ ;
- plaquettes : 23 000/mm³.

À J15, les résultats biologiques sont les suivants :

- hémoglobine : 10,3 g/100 mL ;
- leucocytes : 3 600/mm³ ;
- plaquettes : 105 000/mm³.

La translocation [9; 22] est toujours détectable. Un problème d'anorexie conduit à accélérer sa sortie. Le traitement suivant est prescrit :

- oracilline : 2 M UI/j ;
- ciclosporine : 75 mg × 2/j ;
- *Bactrim Forte* : 1 cp. × 3/semaine ;
- acide folique : 3 cp./semaine ;
- fluconazole : 200 mg/j PO ;
- kétoconazole : gel buccal.

En octobre, la translocation bcr-abl est encore détectable.

Des lymphocytes du donneur sont prélevés afin de réaliser une DLI (*Donor Lymphocyte Infusion* : injection de 10⁸ CD3/kg) en vue de restaurer l'effet GVL (réaction du greffon contre la leucémie).

Deux mois après la première DLI, une deuxième administration de lymphocytes T du donneur est réalisée en

raison d'une rechute. La présence de blastes circulants conduit à l'administration de :

- étoposide : 150 mg 3 fois/semaine ;
- prednisolone : 50 mg/j.

Le pourcentage de blastes circulants augmentant de 5 à 32 %, le traitement est modifié en faveur de la cytarabine (40 mg, 3 fois/semaine).

Une fièvre d'origine infectieuse apparaît après 15 jours de traitement. Une aspergillose est suspectée. Le taux de blastes atteint 90 %. La patiente décède le 25 janvier.

RÉPONSES

1. CIVD

2. Héparinothérapie (en fonction du nombre de plaquettes. Attention aux thrombopénies induites par l'héparine). Les transfusions de plaquettes sont parfois nécessaires.

3. Le *Kytril* (granisétron) est un antiémétique antagoniste sélectif des récepteurs 5HT₃ à la sérotonine.

Il est utilisé dans la prévention et le traitement des vomissements induits par les cytotoxiques, ici essentiellement le cyclophosphamide et, à un moindre degré, l'Idarubicine.

L'héparine est administrée en vue du traitement de la CIVD.

Les anti-infectieux [imipénem, amikacine, vancomycine (antibiotiques), amphotéricine B et fluconazole (antifongiques), aciclovir (antiviral)] sont utilisés dans la prévention des infections liées à l'aplasie médullaire.

4. Comparativement à la vincristine, le téniposide a une toxicité neurologique moindre. La survenue de paresthésies peut motiver un changement de thérapeutique.

5. L'association méthotrexate-cytarabine-méthylprednisolone constitue une prophylaxie neuro-méningée.

La chimiothérapie peut être accompagnée d'une radiothérapie.

6. Conditionnement prégreffe :

ICT (irradiation corporelle totale) (10 à 12 Gy) associée au cyclophosphamide (60 mg/kg/j pendant 2 jours) et à une hyperhydratation (3-4 L/m²).

Cas n° 2. M. C., 32 ans, consulte en décembre 1997 pour altération de l'état général (asthénie, anorexie, dyspnée, sueurs nocturnes très importantes).

L'examen clinique révèle une importante splénomégalie atteignant la fosse iliaque droite.

Les résultats de l'hémogramme sont les suivants :

- leucocytes : 220 000/mm³ (48 % neutrophiles) ;
- myélémie : 42 % ;
- basophilie 6 600/mm³ ;
- plaquettes 556 000/mm³ ;
- Hb = 10,5/dL.

Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse sans excès de blastes. Une translocation 9-22 est décelée sur le caryotype.

Le diagnostic de LMC est posé.

Un traitement par interféron est instauré à la posologie de 5 MUI/m²/j.

Le relais est ensuite assuré par l'interféron à 3 MUI/m²/j.

Ce traitement permet d'obtenir une rémission hématologique. Le caryotype médullaire réalisé après 6 mois de traitement révèle cependant la présence de 68 % de cellules porteuses du chromosome de Philadelphie (Ph 1+).

Le développement d'un syndrome dépressif grave conduit à l'arrêt du traitement en juin 1998.

Le traitement instauré alors est le suivant :

- *Déroxat* : 1 cp./j ;
- *Hydréa* : hydroxyurée = 1 000 mg/j.

Trois mois plus tard, la formule sanguine demeure normale (7 800 leucocytes/mm³).

Une allogreffe est alors envisagée.

Dans sa fratrie, le malade possède 2 donneurs compatibles. Tous deux sont CMV+. L'un d'eux étant aussi toxoplasmose+, l'autre donneur potentiel est donc choisi.

Un conditionnement prégreffe est réalisé :

- busulfan 16 mg/kg de J9 à J6 ;
- cyclophosphamide 200 mg/kg de J8 à J5.

La prophylaxie de la GVH associe :

- ciclosporine IV (*Sandimmun*) : à partir de J3 3 mg/kg/j ;
- méthotrexate : 15 mg/m² à J1 ;
- puis 10 mg/m² à J3 et J6.

L'allogreffe est pratiquée le 19 novembre 1998. Vingt-deux jours (J22) après la greffe, le patient est toujours en aplasie (160 leucocytes/mm³).

À J20 apparaît un syndrome fébrile non documenté microbiologiquement. L'association d'antibiotiques *Fortum* (cefazidime) + *Amiklin* (amikacine) + *Tibéral* (ornidazole) + *Vancocin* (vancomycine) est prescrite.

Une prise de poids (5 kg en 4 jours) associée à un syndrome de cholestase, à des signes de cytolyse hépatique (ALAT et ASAT augmentées) et à un mauvais rendement plaquettaire est observée.

La survenue de ces signes se fait malgré une prophylaxie par héparine 1 mg/kg et la transfusion de culots plaquettaires.

QUESTIONS

1. Quel type de complication ces signes évoquent-ils ? À quoi est-elle due ?

Les autres complications se limitent à des hémorragies buccales et rétinienues qui se résolvent spontanément.

Le patient sort avec le traitement suivant :

- *Néoral* (ciclosporine) : 100 mg × 2/j ;
- *Oraciline* : 1 MUI × 2/j.

2. Comment expliquer le remplacement de Sandimmun par Néoral?

À J40, le bilan hématologique est le suivant :

- hémoglobine : 10,3 g/dL ;
- leucocytes : 1 600/mm³ dont polynucléaires neutrophiles 1 000/mm³ ;
- plaquettes : 61 000/mm³.

Aucun signe de réaction du greffon contre l'hôte n'est relevé, le malade est apyrétique depuis 10 jours.

3. Quel est l'objectif du traitement par Oracilline? Quelle est la durée prévisible de ce traitement?

À J42, le bilan hématologique s'améliore (102 000 plaquettes/mm³ et 2 700 leucocytes/mm³). Une élévation de la créatininémie (149 µmol/L) est notée.

4. Quelle peut-être l'origine de l'élévation de la créatinine?

À J52, le patient consulte pour un syndrome associant fièvre (37,8 °C), courbatures, catarrhe oculo-nasale et toux non productive.

Un traitement par *Augmentin* (2 g/j répartis en 4 prises) et *Doliprane* (3 g/j) est instauré.

L'ensemble des signes régresse en 5 jours confirmant le diagnostic de virose saisonnière.

RÉPONSES

1. L'association des signes cliniques suivants : prise de poids rapide et inexpliquée, troubles hépatiques (cytolyse et cholestase) et mauvais rendement plaquettaire permettent d'évoquer une maladie veino-occlusive du foie (MVO).

L'ensemble de signes cliniques traduit une obstruction des veines centro-lobulaires.

L'administration de médicaments hépatotoxiques ainsi que la préexistence de taux en ALAT élevés constituent des facteurs de risque de MVO.

2. La meilleure biodisponibilité de la ciclosporine sous la forme *Néoral*, la moindre fluctuation de l'absorption du principe actif sous l'influence de l'alimentation peuvent être des arguments en faveur de la substitution de *Sandimmun* par *Néoral*.
3. L'administration d'*Oracilline* (traitement prolongé) constitue une prophylaxie des infections à cocci Gram positif chez les patients ayant subi une irradiation splénique ou un traitement par busulfan.
4. L'élévation de la créatinine plasmatique peut révéler une néphrotoxicité induite par la ciclosporine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

• Bibliographie de la leucémie aiguë

- BURNETT A.K., GOLDSTONE A.H., STEVENS R.M.F., HANN I.M., REES J.K., GRAY R.G., WHEATHLEY K. — A randomized comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission : results of MRC AML 10 trial. *Lancet*. 1998, 351, 700-708.
- CASSILETH P.A., ANDERSEN J., LAZARUS H.M., COLVIN O.M., BENNET J.M., STADTMAUER E.A. *et al.* — Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 314-319.
- CASSILETH P.A., HARRINGTON D.P., APPELBAUM F.R., LAZARUS H.M., ROWE J.M., PAIETTA E. *et al.* — Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia first remission. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 339, 1649-1656.
- CHILDHOOD ALL COLLABORATIVE GROUP. — Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia : overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *Lancet*, 1996, 347, 1783-1788.
- CHING-HON PUI, EVANS W.E. — Acute lymphoblastic leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 339, 605-615.
- CUTTNER J., MICK R., BUDMAN D.R. — Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone : a CALGB study. *Leukemia*, 1991, 5, 425-431.
- EVANS W.E., HORNER M., CHU Y.Q., KALWINSKY D., ROBERTS W.M. — Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyl-transferase-deficient child with acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr.*, 1991, 119, 985-989.
- FIÈRE D., DANAILA C. — Traitement des leucémies aiguës lymphoïdes de l'adulte. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 55-61.
- HEIL G., HOELZER D., SANZ M.A., LECHNER K., LIU YIN JA, PAPA G. *et al.* — A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with *de novo* acute myeloid leukemia. *Blood*, 1997, 90 (12), 4710-4718.
- OTTEN J., SUCIU S., LUTZ P. — The importance of L-asparaginase (A'se) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children ; results of the EORTC 58881 randomized phase III trial showing greater efficiency of *Escherichia coli* (*E. coli*) as compared to *Erwinia* (*Erw*) A'se. *Blood*, 1996, 88 (suppl. 1), 669a. abstract.
- OTTMANN O.G., HOELZER D., GRACIEN E. — Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia : a randomized phase III trial. *Blood*, 1995, 86, 444-450.
- RAFFOUX E., ROUSSELOT P., POUPON J., DANIEL M.T., CASSINAT B., DELARUE R., TAKSIN A.L., REA D., BUZYN A., TIBI A., LEBBE G., CIMERMAN P., CHOMIENNE C., FERNAND J.P., DE THE H., DEGOS L., HERMINE O., DOMBRET H. — Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 12, 2326-2334.
- REIFFERS J., LACOMBE F., PUNTOUS M. — Traitement des leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte. *Rev. Prat.*, 1996, 62-68.
- REIFFERS J., PEREL Y., DAVID B. — Traitement des leucémies aiguës. In : *L'Hématologie*. B. Dreyfus, J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.-P. Vernant. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1992, 805-824.

- SCHAISSON B., BARUCHEL A., LEBLANC T. — Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 48-54.
- VERNANT J.-P. — Leucémies aiguës : étiologie, physiopathologie et signes cliniques. In: *L'Hématologie*. B. Dreyfus, J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.-P. Vernant. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1992, 789-804.
- YATES C.R., KRYNETSKI E.Y., LOENNECHEN T. — Molecular diagnosis of thiopurine S-methyl-transferase-deficiency : genetic basis for aziathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 126, 608-614.
- ZITTOUN R.A., MANDELLI F., WILLEMZE R., DE WITTE T., LABAR B., RESEGOTTI L. *et al.* — Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 1995, 322, 217-223.
- **Bibliographie de la leucémie lymphoïde chronique**
- BINET J.L., AUQUIER A., DIGHERIO G., CHASTANG C., PIGUET H., GOASGUEN J. *et al.* — A new pronostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 1981, 48, 198-206.
- BYRD J.C., RAI K., PETERSON B.L., APPELBAUM F.R., MORRISON V.A., KOLITZ J.E., SHEPARD L., HINES J.D., SCHIFFER C.A., LARSON R.A. — Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia : an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*, 2005, 105, 45-53.
- DIGHIERIO G., MALOUM K., DESABLENS B., CAZIN B., NAVARRO M., LEBLAY R. *et al.* — Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1506-1514.
- FARCET J.-P. — Leucémie lymphoïde chronique à cellules B. In: *L'hématologie*. B. Dreyfus, J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.-P. Vernant. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1992, 974-984.
- FARCET J.-P., REYES F. — Leucémie à tricholeucocytes. In: *L'hématologie*. B. Dreyfus, J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.-P. Vernant. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1992, 991-997.
- GENET P., SUTTON L. — Leucémies lymphoïdes chroniques. *Rev. Prat.*, 2006, 56, 439-444.
- JOHNSON S., SMITH A.G., LOFFLER H., OSBY E., JULIUSSEN G., EMMERICH B. *et al.* — Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia. The French cooperative Group on CLL. *Lancet*, 1996, 347 (9013), 1432-1438.
- KEATING M.J. — Fludarabine phosphate in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.*, 1990, 17, 49.
- KEATING M.J., FLINN I., JAIN V., BINET J.L., HILLMEN P., BYRD J., ALBITAR M., BRETTMAN L., SANTABARBARA P., WACKER B., RAI K.R. — Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine : results of a large international study. *Blood*, 2002, 10, 3554-3561.
- MALOUM K., BINET J.-L., LEBLOND V. — Traitement de la leucémie lymphoïde chronique. In: *Enc. Méd.-Chir., Cahiers thérapeutiques*, 1996, 408-B-20, Elsevier. Paris.
- OKEN M.M., LEE S., CASSILETH P.A., KRIGEL R.L. — Pentostatin, chlorambucil and prednisone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) : Eastern Cooperative Group Oncology (ECOG). Protocol E 1488, 1998.
- RAI K., SAWITSKY A., CRONKITE E.P., CHANAN A.D., LEVY R.N., PASTERNAK B.S. — Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, 46, 219-234.
- REMAN O. — Les analogues puriques. Une nouvelle voie de traitement des hémopathies lymphoïdes. *Rev. Prat.*, 1995, 9 (321), 15-21.
- ROBAK T., SMOLEWSKI P., CEBULA B., SZMIGIELSKA-KAPLON A., CHOJNOWSKI K., BLONSKI J.Z. — Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer*, 2006, 107, 1542-1550.
- **Bibliographie de la leucémie myéloïde chronique**
- ALLAN N.C., RICHARDS S.M., SHEPARD P.C. — UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon alfa for chronic myeloid leukemia ; improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet*, 1995, 345, 1392-1397.
- DRUKER B.J., TALPAZ M., RESTA D.J., PENG B., BUCHDUNGER E., FORD J.M., LYDON N.B., KANTARJIAN H., CAPDEVILLE R., OHNO-JONES S., SAWYERS C.L. — Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 2001, 344, 1031-1037.
- DRUKER B.J., SAWYERS C.L., KANTARJIAN H., RESTA D.J., FERNANDES REESE S., FORD J.M., CAPDEVILLE R., TALPAZ M. — Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *N. Eng. J. Med.*, 2001, 344, 1038-1042.
- GUILHOT E., CHASTANG C., MICHALLET M. *et al.* — Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 223-229.
- KANTARJIAN, SMITH T.L., O'BRIEN S., BERAN M., PIERCE S., TALPAZ M. — Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon alfa therapy. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 254-261.
- LACOTTE-THIERY L., GUILHOT F. — Leucémie myéloïde chronique. *Rev. Prat.*, 1999, 49, 339-343.
- LEPORRIER M., CHEVRET S., CAZIN B., BOUDJERRA N., FEUGIER P., DESABLENS B., RAPP M.J., JAUBERT J., AUTRAND C., DIVINE M., DREYFUS B., MALOUM K., TRAVADE P., DIGHERIO G., BINET J.L., CHASTANG C. — Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, 2001, 98, 2319-2325.
- TANZER J., GUILHOT F. — Leucémie myéloïde chronique. In: *L'hématologie*. B. Dreyfus, J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.-P. Vernant. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1992, 919-950.
- THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. — Interferon $\alpha 2a$ as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 820-825.
- **Bibliographie de la greffe de cellules souches hématopoïétiques**
- CASSILETH P.A., HARRINGTON D.P., APPELBAUM F.R., LAZARUS H.M., ROWE J.M., AIETTA E.P. *et al.* — Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia first remission. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 339 (23), 1649-1656.

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

- HANSEN J.A., GOOLEY T.A., MARTIN P.J., APPELBAUM F., CHAUNCEY T.R., CLIFT R.A. *et al.* — Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 338, 962-968.
- MILLER K.B., SCHENKEIN D.P., COMENZO R., ERBAN J.K., FOGAREN T., HIRSCH C.A. *et al.* — Adjusted-dose continuous infusion cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease following allogenic bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.*, 1994, 68, 15-20.
- SAYER H.G., LONGTON G., BOWDEN R., PEPE H., STORB R. — Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood*, 1994, 84 (4), 1328-1332.

PLAN DU CHAPITRE

Prévention des effets indésirables	672
Alopécie	672
Toxicité cutanéomuqueuse	672
Mucite buccale	672
Érythrodyesthésie palmoplantaire ou syndrome « main-pied »	673
Toxicité cutanée spécifique aux inhibiteurs des récepteurs à l'EGF « Epidermal Growth Factor »	673
Toxicité digestive	673
Toxicité hématologique	675
Neutropénie	675
Thrombopénie, anémie	676
Neurotoxicité	676
Néphrotoxicité	676
Cardiotoxicité	676
Effets indésirables des médicaments anticancéreux	677
Alkylants	678
Sels de platine	678
Oxazophosphorines	680
Autres	682
Inhibiteurs des topo-isomérases	687
Inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase I	687
Inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase II	688
Autres inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase II	690
Épipodophyllotoxines	692
Antimétabolites	693
Cladribine, cytarabine	693
Fludarabine	694
5 fluoro-uracile	695
Gemcitabine	696
Méthotrexate, pémétréxed	697
Pentostatine	698
Raltitrexed	699
Poisons du fuseau mitotique	699
Taxanes	699
Alcaloïdes de la pervenche	701
Anticorps monoclonaux	704
Alemtuzumab	704
Bévacizumab, cétuximab	705
Rituximab	706
Trastuzumab	707
Inhibiteur du protéasome	707
Bortézomib	707
Autres	708
Asparaginase	708
Bléomycine	709
Miltéfosine, mitoguazone, trioxyde d'arsenic	710
Formes orales	711
Capécitabine	711
Chlorambucil, dasatinib	712
Erlotinib, imatinib	713
Lomustine	714
Mercaptopurine, procarbazine	715
Sorafénib, sunitimib	716
Tégafur associé à l'uracile	716
Témozolomide, thioguanine	717
Interactions médicamenteuses	718
Références bibliographiques	719

34

Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Chapitre révisé pour cette édition par :

Chrystelle Rey

*Pharmacien, praticien hospitalier,
CHU de Grenoble, France*

Nassira Hadri

Nathalie Sylvoz

*Internes en pharmacie,
CHU de Grenoble, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Pierre Faure

*Praticien hospitalier,
pharmacien,
hôpital Saint-Louis,
Paris, France*

Christine Fernandez

*Praticien hospitalier, pharmacien,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

Les effets indésirables des chimiothérapies anticancéreuses sont nombreux. Les toxicités hématologique, digestive et cutanéomuqueuse sont fréquentes et altèrent la qualité de vie des patients. Les toxicités d'organe (cardiotoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité) sont spécifiques de certaines classes d'anticancéreux. Toutes sont susceptibles de perturber le contrôle de la maladie et d'altérer la survie du patient. Une prise en charge optimale de ces effets indésirables reste donc indissociable du traitement anticancéreux.

PRÉVENTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

ALOPÉCIE

L'alopécie partielle ou totale concerne tous les phanères : cheveux, cils, sourcils, barbe, poils pubiens et axillaires. C'est un effet indésirable avec un impact psychologique important, souvent mal vécu par les patients.

Le pouvoir alopeciant des chimiothérapies est variable selon l'anticancéreux utilisé (tableau 34.1), la dose, la durée de traitement et la voie d'administration. Les anticancéreux les plus alopeciants sont les taxanes et les anthracyclines. Les anthracyclines liposomales sont moins alopeciantes.

L'alopécie survient en général 10 jours après le début de la chimiothérapie avec un effet maximal qui n'apparaît qu'après 1 à 2 mois. Cette alopecie est toujours réversible à l'arrêt du traitement. Les cheveux ne repoussent qu'après plusieurs semaines à plusieurs mois et peuvent changer de couleur et d'aspect. On peut conseiller au patient de se faire couper les cheveux assez courts avant de démarrer le traitement pour réduire le volume des cheveux susceptible de tomber et éviter ainsi un changement physique trop brutal.

Tableau 34.1. Pouvoir alopeciant des anticancéreux.

Grades	Anticancéreux
Grade OMS 2 Agents moyennement alopeciants	amsacrine, cytarabine, dacarbazine, irinotécan, étoposide, méthotrexate, vincristine, vinblastine, vindésine
Grade OMS 2-3 Agents alopeciants	cyclophosphamide, ifosfamide, topotécan, vinorelbine, idarubicine, capécitabine, pirarubicine, sorafénib
Grade OMS 3 Agents très alopeciants	daunorubicine, docétaxel, doxorubicine, épirubicine, paclitaxel

Le casque réfrigérant constitue le seul moyen préventif contre l'alopécie. Il entraîne une vasoconstriction des vaisseaux sanguins qui irriguent le cuir chevelu limitant ainsi la distribution du cytotoxique au niveau des follicules pileux. Il doit être mis en place 5 à 10 min avant l'administration de la chimiothérapie et conservé jusqu'à 2 heures après celle-ci. Il est important de bien protéger les oreilles, le cou et la nuque afin de limiter la douleur provoquée par le contact direct avec le froid. Son effica-

cité reste modeste particulièrement en cas d'association de plusieurs agents alopeciants. Son utilisation est contre-indiquée en cas de tumeurs à fort potentiel métastatique cérébral ou de métastases cérébrales avérées.

Le minoxidil permet une repousse plus rapide des cheveux mais ne semble pas modifier leur chute.

Les autres mesures consistent à :

- informer le patient du caractère réversible de cette alopecie pour le rassurer ;
- recommander l'achat d'une perruque, cette dernière étant prise en charge par l'assurance-maladie.

TOXICITÉ CUTANÉO-MUQUEUSE

Mucite buccale

La survenue d'une mucite buccale est une complication fréquente de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Les principaux anticancéreux impliqués sont les anthracyclines, les taxanes, le méthotrexate, l'aracytine, le 5 fluoro-uracile, le cyclophosphamide, le busulfan et le melphalan. Cette toxicité est dose-dépendante et sa sévérité augmente en fonction des associations d'anticancéreux. Elle peut être particulièrement sévère chez les patients atteints d'une hémopathie maligne recevant une chimiothérapie myéloablatrice avant une greffe de moelle osseuse.

Les manifestations cliniques, qui vont du simple érythème (grade 1) à l'ulcération nécrotique (grade 4) peuvent être à l'origine de douleurs intenses, de dysphagie, d'une diminution de la capacité de communication et d'un risque infectieux. La survenue d'une mucite sévère peut justifier une réduction de dose de la chimiothérapie ou un report de traitement.

Les mesures préventives reposent sur une hygiène buccodentaire rigoureuse, une humidification de la bouche (boissons, spray d'eau minérale, bains de bouche) et le maintien de la salivation (salive artificielle, glaçons à sucer, etc.).

Le traitement préventif et/ou curatif d'une mucite repose également sur l'utilisation de bains ou de soins de bouche. Des préparations magistrales de formulations variables (associant bicarbonate de sodium, amphotéricine B, chlorhexidine, lidocaïne, sucralfate, méthylprednisolone, etc.) sont utilisées bien que non validées par des études contrôlées. Les bains de bouche commerciaux contenant de l'alcool sont à proscrire.

En cas de mycose buccale, un traitement antifongique systémique (fluconazole) est associé au traitement antifongique local. En onco-hématologie, la surinfection herpétique est prévenue par la prescription d'aciclovir.

Un traitement antalgique adapté est impératif et nécessite un suivi régulier pour évaluer sa tolérance et son efficacité. Le recours aux opioïdes forts est parfois nécessaire dans les mucites buccales post-greffe.

L'utilisation du palifermin, facteur de croissance humain des kératinocytes, a montré un intérêt dans la diminution de la sévérité et de la durée de la mucite buccale chez les patients greffés.

La remontée des polynucléaires neutrophiles présage, en général, de la résolution de la mucite.

Érythrodyesthésie palmoplantaire ou syndrome « main-pied »

L'érythrodyesthésie palmoplantaire (EP) est une complication cutanée fréquente des traitements par capécitabine, cytarabine, docétaxel, doxorubicine liposomale pégylée ou 5 fluoro-uracile. D'autres anticancéreux sont également impliqués dans sa survenue avec des fréquences variables en fonction des doses utilisées et de la durée d'administration du médicament.

L'EP se manifeste par un érythème et des paresthésies localisés sur la plante des pieds et/ou la paume des mains. L'évolution est marquée par l'apparition d'une douleur de type brûlure avec sécheresse cutanée, desquamation pouvant évoluer jusqu'à la nécrose dans les formes les plus sévères. La prévention repose sur quelques mesures simples : éviter les expositions excessives à la chaleur (douches, bains, soleil), le port de gants, chaussettes, chaussures ou vêtements serrés et/ou hermétiques et limiter tous les gestes et activités susceptibles de créer des traumatismes au niveau des mains et des pieds.

Dès l'apparition des symptômes, le recours à la cryothérapie et l'utilisation de crèmes émollientes sont recommandés. La survenue d'un syndrome « main-pied » sévère doit amener à une réduction de dose, voire un arrêt du cytotoxique. Les manifestations cliniques sont alors réversibles et sans séquelle.

Toxicité cutanée spécifique aux inhibiteurs des récepteurs à l'EGF « Epidermal Growth Factor »

La toxicité cutanée du cétuximab et de l'erlotinib, inhibiteurs des récepteurs à l'EGF, se manifeste essentiellement par une éruption acnéiforme papulopustuleuse localisée aux zones séborrhéiques. Son intensité est variable et dose-dépendante. Des études ont montré une corrélation entre la présence et l'intensité de ces manifestations cutanées et la survie des patients.

La prise en charge de cette toxicité cutanée repose actuellement sur l'utilisation de peroxyde de benzoyle et d'antibiotiques topiques (érythromycine, clindamycine) ou systémique (doxycycline) à visée anti-inflammatoire. Ces traitements devront faire l'objet d'études prospectives pour évaluer leur efficacité. Dans les formes sévères, une diminution des doses ou une interruption temporaire du traitement s'imposent.

D'autres troubles cutanés tels que xérose et desquamation cutanée sont également décrits. Le traitement repose sur l'utilisation de crèmes émollientes et d'antihistaminiques H1 (loratadine, hydroxyzine, cétirizine) en cas de prurit associé.

TOXICITÉ DIGESTIVE

Elle est représentée par les nausées et vomissements qui sont les effets indésirables les plus fréquemment induits par la chimiothérapie anticancéreuse et les plus redoutés par les patients.

Le risque émétique dépend de plusieurs facteurs :

- type de cytotoxique utilisé (tableau 34.2), posologie et mode d'administration : les injections continues sont en principe mieux tolérées que les bolus ;
- comorbidités associées : hépatite, métastases cérébrales, pancréatite sont des facteurs favorisants ;
- association chimio-radiothérapie ;
- facteurs liés au patient : âge, sexe, consommation d'alcool, anxiété, antécédents de vomissements pendant la grossesse et mal des transports et antécédents de chimiothérapie avec nausées et vomissements.

Le réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine ONCOLOR propose un score de risque émettant personnel, intéressant à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique (figure 34.1).

Tableau 34.2. Anticancéreux responsables de nausées et vomissements.

Fréquence	Anticancéreux
Niveau 1 : très faible (< 10 %)	busulfan chlorambucil thioguanine rituximab
Niveau 2 : faible (10-30 %)	bléomycine, cladribine, bortézomib, capécitabine, cytarabine à faible dose, docétaxel, étoposide hydroxyurée, melphalan mercaptopurine méthotrexate à faible dose, paclitaxel, sorafénib, thiotépa, trastuzumab vinblastine, vincristine, vindésine
Niveau 3 : moyenne (30-60 %)	amsacrine, asparaginase cisplatine < 50 mg/m ² daunorubicine, docétaxel doxorubicine épirubicine, fludarabine fluoro-uracile, fotémustine gemcitabine, idarubicine ifosfamide, irinotécan mitomycine, mitoxantrone oxaliplatine, pentostatine, raltitrexed, topotécan
Niveau 4 : forte (60-90 %)	actinomycine D carboplatine carmustine cisplatine < 75 mg/m ² cyclophosphamide (> 500 mg/m ²) lomustine melphalan (> 100 mg/m ²) méthotrexate (> 200 mg/m ²)
Niveau 5 : très forte (> 90 %)	chlorméthine cisplatine (> 75 mg/m ²) cytarabine (> 500 mg/m ²) dacarbazine streptozocine

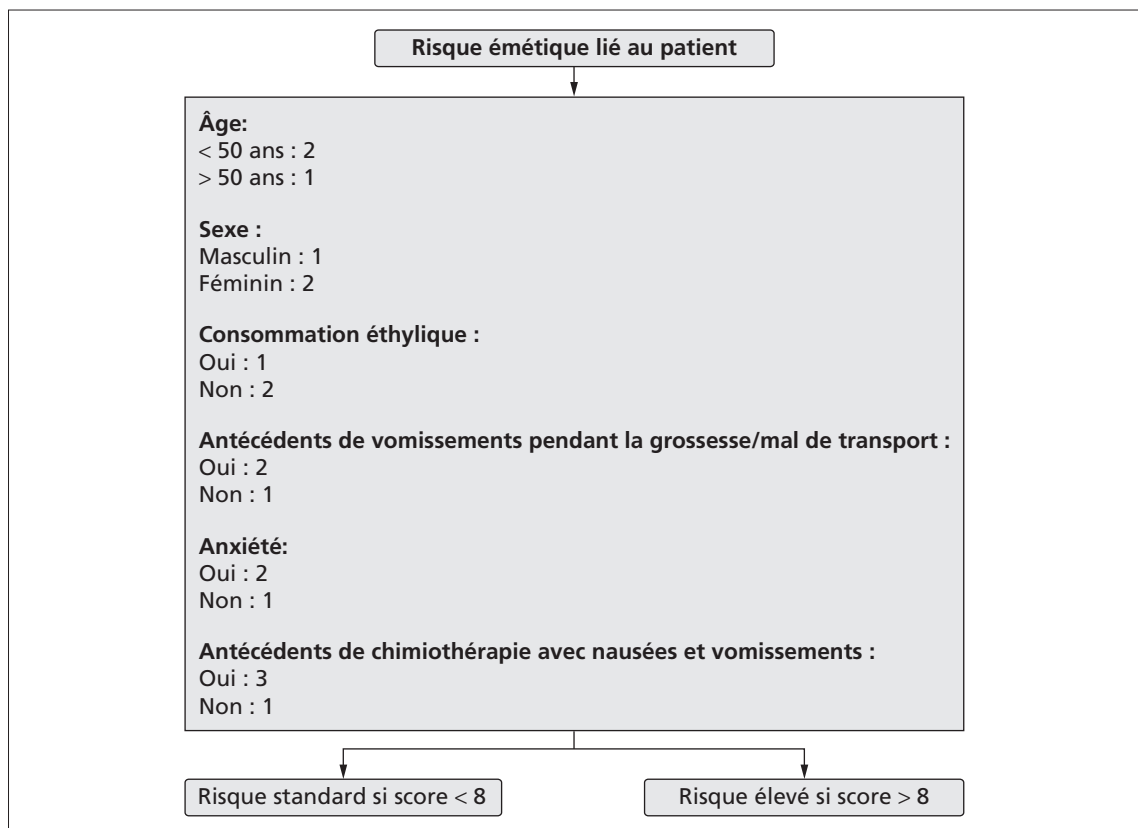


Figure 34.1. Score de risque émetique personnel.

On distingue trois types de nausées et vomissements (N/V) selon le délai d'apparition des symptômes :

- N/V anticipés : ils surviennent dans les jours ou heures qui précèdent la chimiothérapie. Ils sont le plus souvent liés à l'anxiété du patient ou lorsque la cure précédente s'est accompagnée de symptômes importants ;
- N/V immédiats : ils surviennent dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie ;
- N/V retardés : ils surviennent plus de 24 heures après la fin de la chimiothérapie et peuvent persister plusieurs jours.

La prévention des N/V anticipés repose essentiellement sur l'utilisation d'anxiolytiques. Le traitement des N/V immédiats ou retardés repose en règle générale sur l'association synergique de plusieurs médicaments antiémétiques (tableau 34.3).

L'aprépitant est un médicament récent qui inhibe les récepteurs à la neurokinine 1 (substance P), neuromédiateur impliqué dans la survenue des vomissements. Il est utilisé en association avec un corticoïde et un antagoniste sérotoninergique durant 3 jours pour la prévention des nausées et vomissements associés à des chimiothérapies hautement et moyennement émetisantes. L'aprépitant est à la fois inducteur et inhibiteur enzymatique des cytochromes P450 et présente donc un risque d'interactions médicamenteuses important.

Tableau 34.3. Antiémétiques : classes pharmacothérapeutiques utilisées.

antihistaminiques	diphénhydramine – <i>Nautamine</i>
benzodiazépines	lorazépam – <i>Témesta</i> clorazépate – <i>Tranxène</i> alprazolam – <i>Xanax</i>
neuroleptiques	métoclopramide – <i>Primpéran</i> alizapride – <i>Plitican</i> halopéridol – <i>Haldol</i> chlorpromazine – <i>Largactil</i> métopimazine – <i>Vogalène</i>
corticoïdes	dexaméthasone – <i>Soludécadron</i> méthylprednisolone – <i>Solumédrol</i>
antidopaminergique	dompéridone – <i>Motilium</i>
antagoniste des récepteurs de la substance P	aprépitant – <i>Emend</i>
antagonistes sérotoninergiques (antagonistes des récepteurs 5-HT3)	ondansétron – <i>Zophren</i> granisétron – <i>Kytril</i> tropisétron – <i>Navoban</i> dolasetron – <i>Anzemet</i> palonosétron – <i>Aloxi</i>

Une proposition de stratégie thérapeutique pour la prévention des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie cytotoxique peut être synthétisée sous forme d'arbre décisionnel (figure 34.2).

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

La myélotoxicité est la plus fréquente et la plus précoce des toxicités aiguës liées à la chimiothérapie anticancéreuse. Elle résulte de la destruction des cellules hématopoïétiques en voie de différenciation ; les cellules souches totipotentes constituant les réserves médullaires étant épargnées. Les trois lignées peuvent être concernées mais cette toxicité s'observe essentiellement sur les lignées leucocytaire et plaquettaire dont les durées de vie sont brèves. Considérée dans la plupart des cas comme un effet indésirable, la myélotoxicité est l'effet recherché dans le traitement des hémopathies malignes.

La surveillance de la numération formule sanguine est systématique avant et lors de la mise en route du traite-

ment cytotoxique. La survenue d'une toxicité hématologique peut nécessiter d'interrompre ou de reporter le traitement, d'adapter les doses des cytotoxiques ou de recourir à des traitements correcteurs.

Neutropénie

La neutropénie constitue la manifestation la plus constante et la plus précoce. Elle survient souvent entre le 8^e et le 14^e jour suivant l'administration de la chimiothérapie. Sa durée et sa profondeur sont liées à la chimiothérapie anticancéreuse et aux doses utilisées mais aussi au patient.

Elle s'accompagne d'un risque infectieux dès que les polynucléaires sont inférieurs à 1 000/mm³, celui-ci étant d'autant plus important que la neutropénie est sévère et prolongée. La survenue d'une fièvre chez un patient traité par chimiothérapie est une urgence médicale en raison du risque de neutropénie fébrile. Elle peut nécessiter une hospitalisation afin de débiter sans délai un traitement anti-infectieux.

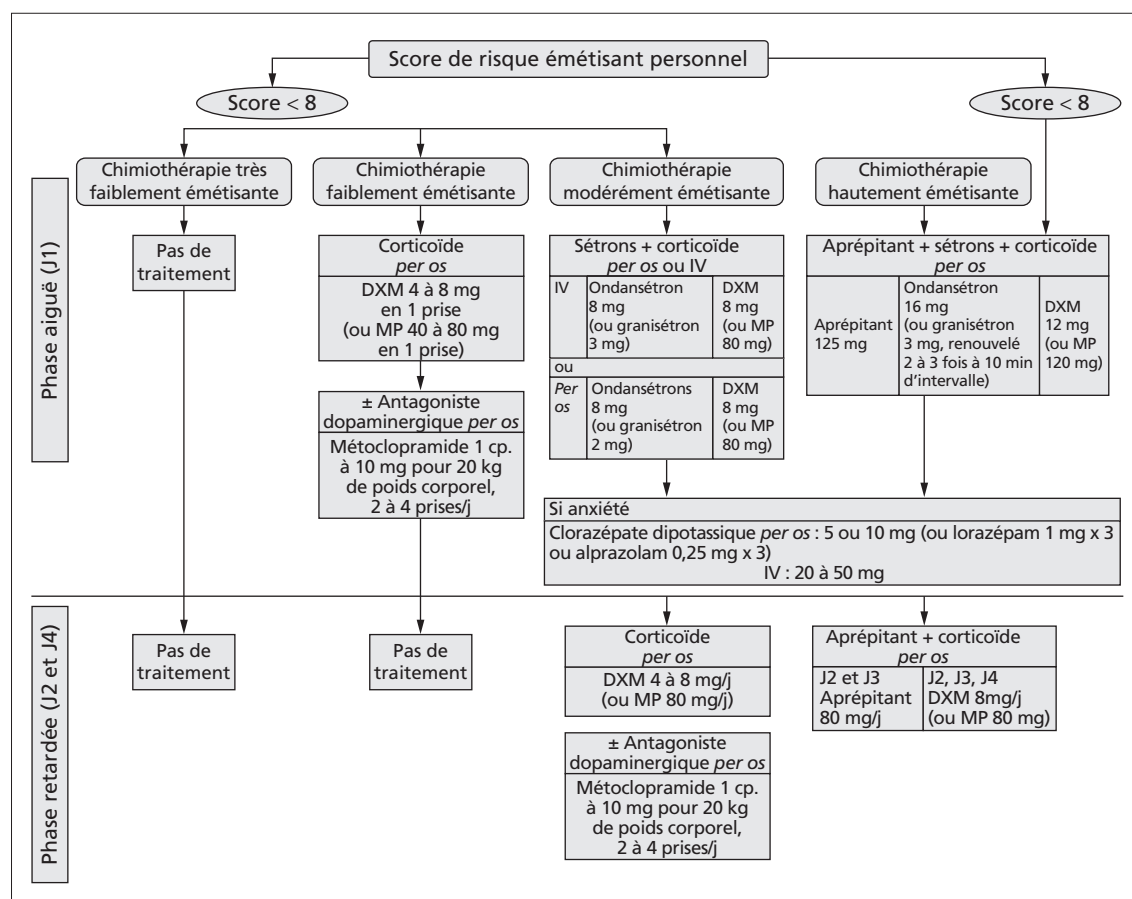


Figure 34.2. Arbre décisionnel d'aide au choix du traitement antiémétique chez les patients traités par chimiothérapie (d'après Peyro Saint-Paul et al., 2006). IV : intraveineuse. DXM : dexaméthasone. MP : méthylprednisolone.

L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires permet de diminuer l'intensité et la durée de la neutropénie et donc de réduire les risques infectieux liés à la chimiothérapie. Ces facteurs de croissance (ou G-CSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*) stimulent la prolifération et la maturation des progéniteurs de la lignée neutrophile. L'injection sous-cutanée du facteur de croissance débute au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie. Ce traitement peut s'accompagner de douleurs osseuses et musculaires liées à la stimulation de la moelle osseuse.

Thrombopénie

La thrombopénie apparaît généralement pour des doses importantes de cytotoxiques ou en cas d'atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire. Elle peut se manifester par un purpura, des épistaxis ou gingivorragies. Le risque hémorragique est majeur quand le taux de plaquettes est inférieur à 20 G/L.

Les anticancéreux les plus thrombopénisants sont les nitroso-urées (carmustine, lomustine, fotémustine, mitomycine C, témozolomide), le carboplatine, la gemcitabine, le topotécan, le busulfan, le cyclophosphamide à forte dose, et le melphalan en traitement continu ou à fortes doses.

La survenue d'une thrombopénie peut imposer une réduction des doses de chimiothérapies ou un report du traitement. Il n'existe pas de facteur de croissance plaquettaire disponible à ce jour. En cas de thrombopénie importante avec risque hémorragique associé, la transfusion de concentrés plaquettaires est un recours. Le seuil de transfusion est variable en fonction de la pathologie, de l'état clinique du patient et des modalités de traitement. La transfusion permet une remontée rapide des taux de plaquettes, mais cet effet ne persiste pas au-delà de 48 heures compte tenu de la courte durée de vie des thrombocytes.

Anémie

L'anémie est souvent d'apparition progressive après plusieurs cycles de chimiothérapie. Elle se manifeste essentiellement sur le plan clinique par une asthénie et une dyspnée à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients. Sa prise en charge repose sur l'administration sous-cutanée d'érythropoïétine recombinante (EPO) à titre préventif ou curatif dans le but de réduire les besoins transfusionnels et/ou de corriger les symptômes. Avant tout traitement par EPO, il est impératif de rechercher une éventuelle carence en fer ou en vitamines et de la corriger. En cas d'anémie sévère, le recours à une transfusion de culots globulaires est nécessaire.

NEUROTOXICITÉ

Les alcaloïdes de la pervenche, les taxanes et les sels de platine sont responsables d'une neurotoxicité périphérique à l'origine d'atteintes sensitives et motrices. Cette neurotoxicité est dose-dépendante et cumulative. Elle apparaît souvent après plusieurs cures de chimiothérapie et se manifeste par des paresthésies, pertes de sensibilité, douleurs,

faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre ou tremblements. L'existence d'une neuropathie sous-jacente (alcool, diabète) est un facteur de risque supplémentaire.

Ces troubles neurologiques, d'installation progressive, altèrent la qualité de vie des malades et les exposent à des séquelles irréversibles. En l'absence de traitement préventif d'efficacité démontrée, la surveillance clinique est donc fondamentale. La réduction des doses voire l'arrêt de l'anticancéreux neurotoxique est la règle en cas de troubles neurologiques avérés.

NÉPHROTOXICITÉ

Le cisplatine peut être responsable d'une nécrose tubulaire à l'origine de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. Cette toxicité est dose-dépendante et cumulative. L'atteinte rénale peut être définitive. La prévention repose sur l'adaptation de la posologie du cisplatine à la fonction rénale tout en évitant l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques. L'hyperhydratation avant et pendant la perfusion de cisplatine doit être systématique avec contrôle de la diurèse et surveillance biologique (créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie). Le risque de déshydratation lié aux vomissements retardés ne doit pas être négligé. Le furosémide peut être utilisé lors pour relancer la diurèse au cours du traitement. En cas d'insuffisance rénale préexistante, le recours au carboplatine est souhaitable.

La néphrotoxicité du méthotrexate est liée au risque de précipitation intratubulaire du cytotoxique lorsqu'il est administré à fortes doses. L'hyperhydratation associée à l'alcalinisation des urines constituent des mesures efficaces de prévention. Il est également impératif d'adapter la posologie selon la fonction rénale.

Les oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide) présentent une toxicité spécifique sur les muqueuses des voies excréto-urinaires liée à la formation de métabolites toxiques. Les principaux signes cliniques sont une hématurie et une cystite. La prévention de cette toxicité repose sur la co-administration d'un uroprotecteur (mesna) en systématique pour l'ifosfamide et dès la dose de 600 mg/m² pour le cyclophosphamide.

CARDIOTOXICITÉ

La toxicité cardiaque des anticancéreux est spécifique de certains médicaments. Elle est le plus souvent dose-dépendante et cumulative. Elle peut apparaître dès la 48^e heure après le traitement (toxicité aiguë) ou plusieurs jours ou mois après l'injection (toxicité chronique). Cette toxicité est limitante car le plus souvent irréversible, la poursuite du traitement aggravant la cytotoxicité sur les myocytes.

Les principaux médicaments concernés sont :

- les anthracyclines avec une toxicité chronique corrélée à la dose totale administrée. Cette cardiotoxicité se manifeste par des troubles du rythme et une cardiomyopathie. Elle est cumulative entre les différentes anthracyclines : 550 mg/m² pour l'adriamycine, 600 mg/m² pour la daunorubicine et 900 mg/m² pour l'épirubicine. Les anthracyclines liposomales apparaissent moins cardiotoxiques.

L'incidence de cette toxicité peut être réduite par l'administration de dexrazoxane avant l'injection de l'anthracycline. Il est également impératif de respecter les contre-indications cardiaques et d'éviter les associations avec d'autres médicaments cardiotoxiques ;

- le trastuzumab avec une toxicité non dose-dépendante, réversible à l'arrêt du traitement. Cette cardiotoxicité se manifeste par une cardiomyopathie ;
- le cyclophosphamide, le fluoro-uracile, le paclitaxel et l'étoposide, dans une moindre mesure.

La surveillance de la fonction cardiaque repose essentiellement sur le contrôle régulier de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS ANTICANCRÉUX

L'OMS a proposé une classification de la sévérité de ces effets indésirables en 4 grades, de 1 à 4, du plus faible au plus fort (tableau 34.4).

Les effets indésirables de chacun des médicaments utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse avec les grades de sévérité selon l'OMS sont présentés ci-après.

Tableau 34.4. Classification des effets indésirables selon l'Organisation mondiale de la santé.

Toxicités	Grade G0	Grade G1	Grade G2	Grade G3	Grade G4
Hématologique					
Hémoglobine (adulte), g/100 mL	> 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocytes (1 000/mm ³)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Polyneutrophiles (1 000/mm ³)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (1 000/mm ³)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante
Hépto-gastro-intestinale					
Bilirubine	< 1,25 N *	1,25-2,5 N *	2,6-5 N *	5,1-10 N *	> 10 N *
Transaminases	< 1,25 N *	1,25-2,5 N *	2,6-5 N *	5,1-10 N *	> 10 N *
Phosphatases alcalines	< 1,25 N *	1,25-2,5 N *	2,6-5 N *	5,1-10 N *	> 10 N *
Muqueuse buccale	Non modifiée	Douleur, ulcères	Érythèmes, ulcères Alimentation possible	Ulcères Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées Vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement	Vomissements incoercibles
Constipation**	Absence	Légère	Modérée	Météorisme intestinal	Météorisme et vomissements
Urinaire					
Protéinurie	Absence	1 + < 0,3 g/100 mL	2-3 + 0,3-1 g/100 mL	4 + > 1 g/100 mL	Syndrome néphrotique
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique avec caillot	Anurie
Pulmonaire, cutanée, infectieuse					
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	< 38 °C	38 °C-40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Cedème	Bronchospasme ne nécessitant pas de réanimation	Bronchospasme nécessitant réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Absence	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliante Nécrose appelant exérèse
Alopécie	Absence	Minime	Modérée par plaques	Complète mais réversible	Complète irréversible
Infectieuse	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux

Tableau 34.4. Classification des effets indésirables selon l'Organisation mondiale de la santé. (Suite)

Toxicités	Grade G0	Grade G1	Grade G2	Grade G3	Grade G4
Neurologique					
État de conscience	Vigil	Assoupissements	Somnolence < 50 % des heures de réveil	Somnolence > 50 % des heures de réveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Douleur ***	Absence	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Nécessitant l'arrêt du traitement		

* N : limite normale supérieure. ** Hors ralentissement du transit dû à l'utilisation de morphiniques. *** Douleur en rapport avec le traitement uniquement.

ALKYLANTS

Sels de platine

► Carboplatine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie	Très fréquent G2-G3	Dose-dépendante. Nadir entre J14 et J21, réversible J28-J42. Non cumulative Dadmirose limitante et dépendante, réversible en 6 semaines. Non cumulative* Administration d'érythropoïétine
Thrombopénie	G3-G4	
Anémie	G2	
Digestive Nausées, vomissements	Très fréquent G2	Retardés de 6 à 12 heures. Protocole antiémétique
Alopécie	G1 Très fréquent	
Hypersensibilité au produit	G1 fréquent	Corticoides. Antihistaminiques
Neurologique Ototoxicité Paresthésies Cécité transitoire Troubles du goût	Très fréquent Fréquent	Surveillance audiogramme Surtout à fortes doses, en cas de prétraitement par le cisplatine, ou chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Nécessite une surveillance À fortes doses en cas d'insuffisance rénale
Rénale Insuffisance rénale	Très fréquent	Non limitante. Augmentation de la créatininémie dans 15 %. Réversible Adaptation de la posologie. Nécessite une surveillance stricte**
Hypokaliémie		Apport de potassium
Hépatique	Très fréquent	Bilan régulier

* Surveillance hématologique avant et après chaque cycle.

** Une hyperhydratation n'est pas nécessaire mais une surveillance rénale est indispensable surtout en cas de prétraitement par le cisplatine ou d'altération de la fonction rénale.

Extravasation : risque de nécrose.

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

► Cisplatine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie	G1-G2	Non cumulative, réversible. Prévention en association au cyclophosphamide, par l'amifostine (<i>Ethyo</i>) Nadir J14-J21. Dose-dépendante
Thrombopénie Anémie	G1-G2 G2 fréquent	Cumulative, administration d'érythropoïétine
Digestive Nausées, vomissements	G3 fréquent	Immédiats mais pouvant persister 1 semaine avec anorexie Dose-dépendante. Protocole antiémétique indispensable
Hypersensibilité au produit Rash, urticaire, bronchospasme, hypotension	G1	Risque accru après 6 à 8 cycles Prévention par antihistaminiques et corticoïdes
Alopécie	G1	
Locale : veinite	G1	Pas d'IV directe ; rinçage de veine*
Rénale Nécrose tubulaire IRA oligo-anurique	G2-G3 Très fréquent	Dose-dépendante cumulative (1 000 mg/m ²), ± réversible Prévenir par une hyperhydratation et surveillance régulière de la créatininémie et faire une adaptation de posologie** Administration d'amifostine (<i>Ethyo</i>)
Auditive Acouphène Surdité	G2-G3 fréquent	Cumulative. Audiogramme (> 400 mg/m ²) Toxicité irréversible dose-dépendante Enfant plus sensible
Oculaire. Rétinopathie	G2 rare	Perte de vision transitoire, trouble de la vision des couleurs
Neuropathie Périphérique sensitive Paresthésie sensitive Névrite optique et rétrobulbaire uni- ou bilatérale	G2 fréquent	Dose-dépendante, cumulative (400 à 600 mg/m ²) initialement transitoire, puis évolutive parfois invalidante, imposant l'arrêt du traitement. Plus ou moins réversible, incomplète dans 30 à 50 % des cas Administration de vitamine E 300 mg/j <i>per os</i> avant chaque cure pendant 3 semaines améliore la toxicité
Biologique Hypocalcémie, hypomagnésémie Hypokaliémie, hyperuricémie		Premiers signes de l'atteinte tubulaire Apport d'électrolytes Surveillance de l'ionogramme et de l'uricémie
Hépatique	G1 rare	Élévation des transaminases
Pulmonaire		Fibrose

* Extravasation : risque considéré comme important. ** Adaptation de la posologie en fonction de la créatininémie.

Dans 25 à 75 % des cas, des insuffisances rénales par nécrose tubulaire sont observées. La prévention de cette toxicité repose sur la suppression des facteurs de risques associés (médicaments néphrotoxiques), une hyperhydratation de glucose supplémenté en chlorure de sodium, mise en place 12 h avant la chimiothérapie et poursuivie 36 h après.

Surveillance hématologique avant et après chaque cycle, ionogrammes sanguins et urinaires, du bilan hépatique et de l'audiogramme. Examen neurologique fréquent.

► Oxaliplatine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Neutropénie Thrombopénie Anémie	G0-G1 Fréquent Fréquent	En association au 5FU incidence des thrombopénies et neutropénies supérieure au FuFol Peu sévères, rares anémies hémolytiques
Digestive Nausées, vomissements	Très fréquent G2-G3	Dose-dépendante, apparition rapide. Peuvent durer 24 à 48 heures Traitement antiémétique puissant (préventif ou curatif)
Mucite Diarrhées	Rare	Rarement sévère. Plus fréquentes si association au FuFol Plus fréquentes si association au FuFol

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Alopécie	G0-G1	Éventuellement port du casque réfrigérant
Neurologie Dysesthésies, paresthésies distales périphériques (en particulier la région péri-orale et la filière aéro-digestive supérieure)	G1-G3 Très fréquent	Soit aiguë (apparition en quelques heures ou jours), soit en chronique cumulative et plutôt sensorielle. Peuvent apparaître dès 100 mg/m ² ou alors le risque de survenue de paresthésie persistante avec gêne fonctionnelle G3 après une dose cumulée de 800 mg/m ² est de 15 %. Persistantes au-delà de 2 semaines à 3 mois Dose-dépendantes, limitantes, cumulatives et lentement réversibles (1 à 20 mois). Toxicité aggravée par le froid Prescription de <i>Effexor</i> 50 mg/j en curatif avant la perfusion d'oxaliplatine En cas de troubles pharyngo-laryngés, augmenter la durée de perfusion à 6 h
Rénale		Aucune toxicité, hyperhydratation inutile
Auditive		Rare cas de surdité
Hépatique		Augmentation transitoire des enzymes
Cutanée	G1	Érythèmes ou desquamations
Ototoxicité	Rare	Rares cas de surdité.

En cas de paresthésies persistantes entre deux cycles, réduire la dose de 25 %. En cas d'aggravation arrêter le traitement.

Extravasation : risque considéré comme modéré. Surveillance neurologique stricte. Surveillance hépatique.

Pas d'adaptation de posologie à pratiquer chez l'insuffisant rénale.

Oxazophosphorines

► Cyclophosphamide

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Lymphopénie Thrombopénie	G2-G3 Fréquent Rare	Administration en 5 jours Nadir 7-14 jours. Réversibilité spontanée (J18 à J25)
Allergique Réactions cutanées Choc anaphylactique	G1 à G4	Prévention par antihistaminiques ou corticoïdes Réaction croisée avec les autres alkylants
Locale : bouffées de chaleur	G1	Préférer les perfusions lentes
Digestive Nausées, vomissements	Très fréquent G1 à G3	Retardés de 12 à 24 h. Prise à distance du repas Protocole antiémétique maintenu au moins 24 h après injection
Stomatite Diarrhées	G1-G4	Dose-dépendante. Hygiène buccale À fortes doses
Alopécie	G2-G3	Réversible. éventuellement port du casque réfrigérant
Rénale Cystite hémorragique Rétention hydrique	G3-G4 Fréquent	Hydratation importante et alcalinisation urinaire. Prévention par du mesna pour les fortes doses * Syndrome « ADH like » favorisant les cystites hémorragiques.
Cardiaque Troubles du rythme cardiaque Insuffisance cardiaque congestive	Rare	À fortes doses : survient entre J1 et J10 ECG avant traitement à fortes doses Surveillance du poids

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Acidose métabolique asymptomatique		Ionogramme. Correction du trouble
Pulmonaire Pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire		Radios pulmonaires. Antibiothérapie et corticothérapie Favorisée par chimiothérapies multiples, radiothérapies et oxygénothérapie
Cutanée Hyperpigmentation (peau, ongles) Desquamation palmo-plantaire	Rare	Pour les ongles, effet plus fréquent chez les sujets de race noire Très lentement réversible
Hépatique	Rare	À doses myélosuppressives dans le conditionnement pour greffe de moelle : maladie veino-occlusive
Second cancer		
Stérilité	Fréquent	Oligo- voire azoospermie. Atrophie testiculaire parfois irréversible Aménorrhée pendant 1 an, voire définitive à fortes doses
Autres Vertiges, troubles de la vision		

* Hydratation du malade par voie orale ou parentérale.

Utilisation du mesna (*Uromitexan*) pour prévenir le risque hémorragique. Le cyclophosphamide présente une toxicité élective pour les muqueuses de l'appareil excréto-urinaire, qui se traduit par une hématurie et une cystite. Cette cystite est provoquée par l'élimination de métabolites comme l'acroléine qui tend à s'accumuler dans la vessie. Le mesna agit à deux niveaux : il inactive l'acroléine présente et diminue la production locale d'acroléine.

Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale. Surveillance hématologique avant et après chaque cycle.

Extravasation : risque considéré comme modéré.

► Ifosfamide

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie	G2-G3	Dose-dépendante et limitante. Nadir 7-14 jours Réversible à J21-28
Thrombopénie	G1-G2	
Hypersensibilité	G2	Rare. Prévention par antihistaminiques ou corticoïdes Réaction croisée avec d'autres alkylants
Digestive Nausées, vomissements	Très fréquent	Dose-dépendants, peuvent être retardés : 3 jours. Protocole antiémétique
Stomatite	G1	Hygiène buccale. Moins sévère qu'avec le cyclophosphamide
Alopécie	G2-G3 Fréquent	Port du casque réfrigérant
Cystite hémorragique	G2-G3 Très fréquent	Hydratation importante et alcalinisation urinaire Antidote : mesna
Activité antidiurétique (« ADH-like »)	Rare	
Cardiaque Insuffisance cardiaque Troubles du rythme	Rare	ECG avant traitement pour fortes doses À très fortes doses chez les patients ayant déjà reçu des anthracyclines
Neurotoxicité Convulsions, stupeur, somnolence, ataxie, désorientation, coma Encéphalopathie	G1-G3	Fractionner sur 5 jours. Ne pas dépasser 3 g/m ² /j en perfusion continue Éviter les médicaments agissant sur le SNC qui pourraient masquer les signes neurologiques*

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Rénale	Rare	Tubulopathie aiguë et tardive ** Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi chez l'enfant Augmentée en cas de fortes doses quotidiennes et de traitement préalable ou antérieur par les sels de platine En cas d'apparition d'IRC, arrêt momentané ou définitif
Hépatique		Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT)
Peau Hyperpigmentation palmaire et plantaire	Rare	
Stérilité		Diminution de la fertilité. Réversible
Toxicité excréto-urinaire		

* Neurotoxicité : notamment des tableaux d'encéphalopathies débutant en moyenne 25 à 50 h après le début de la perfusion. Dans quelques cas, cette encéphalopathie est réversible à l'arrêt du traitement. À surveiller particulièrement les patients ayant une albuminémie basse, une créatinine plasmatique élevée et une affection pelvienne.

Injection de 50 mg de bleu de méthylène en IV au début des symptômes, à répéter 6 fois/j en fonction des symptômes. Résolution complète en 3 j.

** Hydrater le malade par voie orale ou parentérale.

Bilan hématologique avant et après traitement.

En cas d'insuffisance rénale, une réduction de posologie devrait être envisagée.

Extravasation : risque modéré. Surveillance rénale et hématologique.

Autres

► Busulfan

Toxicités	Grades	Caractère. Surveillances. Préventions
Hématologique Pancytopenie	Très fréquent G2-G3	Nadir en 11 à 17 jours. Réversible en 42 à 56 j Surveillance NFS. Utilisation de G-CSF possible Avec la forme injectable, nadir à J4 et durée de 10 à 13 j Polythérapie anti-infectieuse
Thrombocytopénie	G2-G3	Nadir à J5. Transfusion de plaquettes
Digestive Nausées, vomissements Stomatite Diarrhées	Très fréquent G2 G2	Uniquement à forte dose. Traitement préventif indispensable Administration d'un antiémétique
Alopécie	G1	Parfois totale. Réversible
Pulmonaire		Dose-dépendante (3 000 mg). Surveillance pulmonaire, clinique et radiologique
Varices œsophagiennes		Si association à la thioguanine à fortes doses
Hépatotoxicité Ascite, hyperbilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines Maladie veino-occlusive	Très fréquent Très fréquent pour la forme orale Fréquent pour la forme injectable	Surveillance régulière notamment pendant toute la période de la greffe ou traitement au long cours À forte dose. Risque accru chez les patients préalablement traités par radiothérapie, par au moins 3 cycles de chimiothérapie ou ayant un antécédent de greffe médullaire Incidence et sévérité diminuées pour la forme injectable

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractère. Surveillances. Préventions
Troubles du système nerveux Généraux Convulsions Crise d'épilepsie	Très fréquent Très fréquent	Insomnie, anxiété, vertige, confusion, agitation À forte dose > 16 mg/kg. Prévention par un anticonvulsivant (benzodiazépine ou phénytoïne), indispensable avec l'injectable
Hyperpigmentation cutanée		Ressemble à une maladie d'Addison après un traitement prolongé (cou, thorax, mamelons, plis)
Cataracte		Après utilisation à long terme (2 ans)
Cardiaque Tachycardie, hyper ou hypotension Troubles du rythme, modification FEV, épanchement	Très fréquent Fréquent	À relier à l'association au cyclophosphamide
Cutanées		Urticaire, sécheresse
Gonades		Stérilité (80-100 %). Aménorrhée
Second cancer		

► Carmustine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Thrombocytopénie Leucopénie	G3-G4 G2-G3	Dose-dépendante cumulative Surveillance de la NFS. Réduction de la posologie Nadir : J21-J30. Récupération J35-J49
Hypersensibilité	G2	Perfusion lente (1 à 2 heures). Rougeur et sensation de brûlure cutanée intense Antihistaminiques, corticoïdes
Digestive Nausées, vomissements Stomatite, mucite	Très fréquent G1	Dans les 2 h. Dure 4 à 6 h. Protocole antiémétique mais efficacité inconstante Hygiène buccale
Locale : veinite		Agent nécrosant- rinçage de veine *
Alopécie	G1	
Rénale	Rare	Lésions tubulaires et interstitielles si la dose cumulée > à 1 200 mg/m ² Peut être retardée. Plus importante chez l'enfant
Fibrose pulmonaire	Rare	Éviter dose cumulée > à 1 200 mg/m ²
Neurologique Neurorétinite Encéphalopathie Convulsions Œdème cérébral	Rare	Prudence en cas d'association à la procarbazine ou d'injection intracarotidienne ou intra- artérielle Dans les 5 premiers jours suivants l'intervention avec essai de masse, nécessite parfois une réintervention avec retrait des implants
Cutanée (Gladel)		Anomalie de cicatrisation avec fistule de LCR, épanchements
Second cancer		Leucémie aiguë secondaire en cas de traitement en long cours Syndromes myélodysplasique

* Extravasation : risque modéré, utiliser le bicarbonate de sodium à 8,4 %, antidote spécifique des nitroso-urées.

Surveillance hématologique et pulmonaire en cas de traitement prolongé d'autant plus que l'on se rapproche de la dose cumulée > 1 200 mg/m².

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

► Chlorméthine

Toxicités	Grades	Caractère. Surveillances. Préventions
Hématologique	G2	Nadir : J10-J14. Réversible en 3 à 4 semaines
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées Mucite, stomatite	Très fréquent G2-G3 G2-G3 G0-G1	Immédiats. Protocole antiémétique Antidiarrhéiques Hygiène buccale
Hypersensibilité au produit Choc, frissons Hyperthermie Tachycardie Érythème, prurit, vésicules	G2-G3	Antihistaminiques Corticoïdes Sensibilisation fréquente par voie cutanée En cas d'application locale : arrêt du traitement
Alopécie	G1-rare	
Encéphalopathie	Rare	
Locale Pigmentation Veinite Irritation locale	G3	En cas d'application cutanée Risque de nécrose. Rinçage de veine * En cas d'application locale : fréquent. S'atténue lors de l'espacement des applications

* Extravasation : risque de nécrose important.
Ne doit pas être prescrite en même temps que la radiothérapie.

► Dacarbazine

Toxicités	Grades	Caractère. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie Anémie	Fréquent G1-G2	Apparaît en 21 jours Réversible en 35 jours Dose-dépendante
Digestive Nausées, vomissements Anorexie, constipation	Très fréquent G3	Immédiats mais parfois retardés (12 heures) Administration d'antiémétiques, restriction liquidienne et alimentaire
Hypersensibilité au produit Photosensibilisation	Rare G1-Fréquent	Prévenir l'exposition au soleil
Alopécie	G2	Port éventuel du casque réfrigérant
Locale : veinite	G1	Algie. Préférer la perfusion aux injections intratubulaires ou IV directes
Hyperazotémie-hyperuricémie	Rare	
Paresthésie faciale	Rare	
Flush	Rare	
Hépatique	Rare	Maladie veino-occlusive
Syndrome pseudo-grippal : hyperthermie, myalgie	Fréquent	Apparaît en 7 jours Durée : 7 à 21 jours Antipyrétiques

Extravasation : risque de moyenne importance. Surveillance hématologique avant et après chaque cycle. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale.
Lors d'association dacarbazine – fotémustine, l'administration de la fotémustine en premier permet d'atténuer la toxicité.

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

► Fotémustine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	Très fréquent G2-G3 G2-G3	Dose-dépendante et cumulative. Retardée Nadir J30. Réversible en 10 jours
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées, douleurs abdominales	G1-G2 Très fréquent Fréquent	Protocole antiémétique (sétrons non justifiés en première intention) Apparaît en 2 h et durant 4 à 6 h Traitement antidiarrhéique préventif non nécessaire
Hépatique	G1-G2 Très fréquent	Élévation transitoire des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie
Locale Veinite		Rinçage de veine
Neurotoxicité Trouble de la conscience Paresthésie agueusie	G1 Peu fréquent	Transitoire ; sans séquelles
Hyperthermie		Antipyrétiques
Stérilité		Azoospermie, impuissance, aménorrhée

Surveillance hématologique et hépatique hebdomadaire lors du traitement d'induction, et avant chaque administration pour le traitement de maintenance. Perfuser à l'abri de la lumière.

► Mitomycine C

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie Anémie hémolytique	Fréquent G2-G3 G2-G3 Rare	Dose-dépendante, cumulative 50 mg/m ² Retardée : 4 semaines. Réversible en 8 semaines
Hypersensibilité Rashs cutanés Hyperthermie	G1 Fréquent	Administration préventive ou symptomatique d'antihistaminiques ou antipyrétiques
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées	Fréquent G1-G2	Protocole antiémétique
Alopécie	G1	
Locale Veinite Ulcères de la paroi vésicale Réactions cutanées type eczéma	Fréquent	Rinçage de la veine* Après traitement endovésical. Long à cicatriser Prurit, rash, desquamation. Par voie endovésicale : réactions du même type au niveau général
Rénale Microangiopathie, thrombotique Syndrome hémolytique et urémique d'apparition retardée	Rare	Cumulative > 60 mg/m ² Protéinurie à surveiller. Bilan régulier Potentialisation éventuelle par le tamoxifène
Insuffisance cardiaque	Rare	Dose-dépendante 30 mg/m ²

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Pulmonaire	Rare	Pneumopathie interstitielle à surveiller : radiographie pulmonaire fréquente** Dose cumulative : 80 mg/m ² Corticothérapie Potentialisation si radiothérapie thoracique
Hépatique Type maladie veino-occlusive		À fortes doses, suivi de greffe

* Extravasation : risque important de nécrose tissulaire, utiliser le thiosulfate de sodium à 10 % ou l'acide ascorbique 50 mg/mL par voie SC tout autour de la lésion.

** Surveiller l'apparition de toux sèche ou de dyspnée.

Surveillance rénale et hématologique avant et après chaque cure, adaptation des doses en fonction de la clairance à la créatinine.

► Streptozocine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Thrombopénie Anémie	G1 G2	Nadir 7-15 jours. Réversible Réversible
Digestive Nausées, vomissements Diarrhée	G2-G3 Très fréquent	Protocole antiémétique. Plus fréquent en cas de schéma quotidien
Locale		Brûlure au point d'injection : ralentir le débit*
Rénale Aiguë : IRA Différée : acidose tubulaire	Très fréquent G2-G3	Dose-dépendante et cumulative. Parfois sévère Bilan rénal, protéinurie (1 ^{er} signe) Hyperdiurèse maintenue 48 h
Hépatique	Rare G1-G2	Élévation des transaminases, hypoalbuminémie
Métabolique Diabète	Fréquent	Réversible. Éviter l'hypoglycémie par perfusion de glucose*
Leucémogène	G1-G2 Rare	

* Extravasation : risque de nécrose.

** Suivi de la glycémie, NFS, bilan rénal et hépatique.

► Thiotépa

Toxicités	Caractères. Surveillances. Préventions	
Voie systémique		
Hématologique Granulopénie Thrombopénie Anémie	G2 Fréquent	Dose-dépendante, Nadir : J10-J14. Réversible J21
Digestive Nausées, vomissements	G1-G2 Fréquent	Dose-dépendante en 6-12 h
Locale Douleur au point d'injection	Rare	Rinçage de la veine*
Neurologie Céphalée, vertiges, myélopathie, aréflexie Troubles de la conscience, confusion	G1	Limitante Après administration intrathécale et fortes doses Pouvant atteindre le stade de coma

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Caractères. Surveillances. Préventions	
Voie systémique (Suite)		
Hépatique		Hyperbilirubinémie à forte dose**
Cutanée Hyperpigmentation		Surtout si zones occluses (film dermique) en raison d’une élimination du médicament dans la sueur
Second cancer		
Stérilité		À fortes doses : aménorrhée, azoospermie
Voie intravésicale		
Hématologique Granulopénie Thrombopénie	G1-G2	
Rénale Cystite, dysurie		

* Extravasation : risque modéré. Surveillance hématologique avant le traitement et chaque semaine ensuite quelle que soit la voie d'administration.

** Adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépatique.

En cas d'instillation vésicale, il est recommandé d'effectuer au moins la première miction en position dite de sécurité ou en position assise.

INHIBITEURS DES TOPO-ISOMÉRASES

Inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase I

► Irinotécane

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Neutropénie	Fréquent G3	Dose-dépendance et dose limitante, non cumulative Nadir à J8-12, réversible à J15-J22
Anémie Thrombopénie	G1 Rare	
Digestive Nausées, vomissements	Fréquent G2-G3	Traitement préventif antiémétique. Parfois retardée Dose limitante - aiguë : de type cholinergique Retardée : 4-5 jours de type sécrétoire Accompagnant la diarrhée – traitement symptomatique
Diarrhée Crampes abdominales Stomatite	G2-G3	
Alopécie	G2-G3	Fréquente - Port du casque réfrigérant
Syndrome cholinergique Larmes, conjonctivite, rhinite, hypersalivation, Troubles de l'accommodation Hypotension, hypersudation, malaise.	Fréquent	Réversible au cours et jusqu'à 1 h après la perfusion Sulfate d'atropine (0,25 à 0,5 mg en sous-cutané) en curatif ou en prophylaxie secondaire (à administrer qu'en cas de stricte nécessité)
Asthénie	G2-G4	Dose-dépendant – Fréquente.
Autres Dyspnée, contractions musculaires, crampes, paresthésies		Précoces

Extravasation : risque considéré comme très modéré ; surveillance hématologique ; surveillance hépatique ; radiosensibilisant.

► Topotécan

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leuconéutropénie	Fréquent G3-G4	Dose-dépendance. Nadir à J9-16, sévère dans 20 % des cas Réversible, non cumulative Un recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques est parfois nécessaire (environ 20 %)
Anémie Thrombopénie	G1-G3 G2-G4	Nadir à J14, dose-dépendante, réversible, non cumulative
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées, constipations Mucite	Fréquent G2-G3 G1-G2	Traitement antiémétique classique Douleurs abdominales parfois associées
Hypersensibilité Rash, urticaire	Rare	Réaction anaphylactique très rare
Hépatique Hyperbilirubinémie	G1-G2 Peu fréquent	
Alopécie	G2-G3 Très fréquent	Parfois totale. Réversible
Asthénie	Très fréquent	Dose-dépendante – Fréquente
Céphalées, fièvre	Très fréquent	

Risque d'extravasation considéré comme faible.

Surveillance hématologique. Réduction de dose en cas de neutropénie sévère de plus de 7 jours, ou de thrombopénie sévère. Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale (entre 20 et 40 mL/min : 0,75 mg/m²/j ; < 20 mL/min : arrêt du traitement).

Inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase II = anthracyclines

► Daunorubicine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	Fréquent G2-G3 G1-G2	Dose-dépendante et dose-limitante Nadir en 10 à 14 jours – réversible à J21-J28
Digestive Nausées, vomissements, douleurs abdominales. Mucite	G2 Très fréquent Fréquent	Dose-dépendante. Antiémétiques Hygiène buccale – Surveillance 5 à 7 jours
Alopécie	G2 Très fréquent	Éventuellement port de casque réfrigérant
Hypersensibilité	G1-Fréquent	Antihistaminiques, corticoïdes
Cardiaque		
Locale : veinite		Risque de nécrose sévère si extravasation* Rincer la veine.

* En cas d'extravasation, risque de nécrose sévère.

Remarque concernant la daunorubicine liposomale : risque d'extravasation considéré comme faible. Ne jamais administrer de solution saline ou de DMSO en cas d'extravasation (risque d'altération des liposomes avec risque d'augmentation de la toxicité locale !).

Bilan cardiaque, hématologique et hépatique avant et après chaque traitement. Réduire les doses en cas d'insuffisance hépatique.

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

► Doxorubicine (adriamycine)

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie Anémie	Très fréquent G2-G3 G2-G1	Dose-dépendante. Non cumulative Commence 7 à 11 jours après le cycle. Réversible à 17-21 jours
Locale : veinite	G2-G3	Risque de thrombose, phlébite. Nécrosant si extravasation Cumulative surtout en cas de perfusion continue. Rinçage de veine *
Digestive : Nausées, vomissements Mucite Hémorragies digestives	G2 Très fréquent Très fréquent	Dose-dépendants Antémétiques – Apparition au 5 ^e jour, dure 10 jours Hygiène buccale – Apparition au 5 ^e jour, dure 10 jours
Alopécie	G3 Très fréquent	Éventuellement port du casque réfrigérant
Cardiaque		Toxicité cardiaque** Prévention secondaire par dexrazoxane
Pulmonaire		Surtout en cas de radiothérapie pulmonaire
Hypersensibilité	G1	Antihistaminiques, corticoïdes
Pulmonaire		Surtout en cas de radiothérapie pulmonaire
Second cancer		Risque secondaire de leucémies aiguës myéloïdes Période de latence parfois courte (1 à 3 ans) Justifie un diagnostic précoce et un traitement adapté

* En cas d'extravasation, risque de nécrose sévère.

** La toxicité cardiaque peut être de type aigu (survenant dans les 48 h), sous forme de modifications de l'ECG et de troubles du rythme. Elle peut aussi se développer sur un mode chronique, à type de cardiomyopathie, évoluant vers une insuffisance cardiaque ou une défaillance cardiaque congestive. Le *Cardioxane* est un cardioprotecteur destiné à la prévention de la toxicité cardiaque cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine, chez les malades ayant déjà reçu un traitement par anthracycline.

L'adriamycine colore les urines en rouge pendant 1 à 2 jours. Surveillances hématologique et hépatique avant et après traitement. Adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique, en fonction de la bilirubinémie et de la SGPT. En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent.

► Épirubicine (épiadriamycine)

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G2-G3 G1-G2	Dose-dépendante. Nadir J7-J14. Réversible à J21
Alopécie	G2-G3	Constante. Réversible après 3-4 semaines Dose-dépendante – Début à J10-J20 Éventuellement port du casque réfrigérant
Digestive Nausées, vomissements Mucite	G2-G3 Très fréquent G2-Fréquent	Dose-dépendante Protocole antiémétique Hygiène buccale, toxicité limitante à haute dose
Cardiotoxicité	G2-G3	
Locale : veinite		Rinçage de veine*
Second cancer		Risque secondaire de leucémies aiguës myéloïdes Période de latence parfois courte (1 à 3 ans) Justifie un diagnostic précoce et un traitement adapté

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Stérilité		Aménorrhée – Azoospermie – Réversible. Inconstante

* En cas d'extravasation, risque de nécrose sévère.

Surveillances hématologique, rénale, cardiaque (RCG) et hépatique avant et après chaque cycle. Adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou de toxicité hématologique, en fonction de la bilirubinémie. En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent.

► Idarubicine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie Anémie	G2-G3	Dose-dépendante et non cumulative Nadir à 10 jours, réversible J21-J28
Digestive Nausées, vomissements	G2-Très fréquent	Protocole antiémétique standard
Diarrhée		Surtout si association à la cytarabine
Mucite	G2-G3	Dose-dépendante - Hygiène buccale Réduction de 25 % de la dose si sévère
Alopécie	G2-G3	Éventuellement port du casque réfrigérant
Cardiaque		Attention notamment en pédiatrie (utilisation dans les leucémies de l'enfant) Dose cumulative <i>per os</i> non définie Dose administrée jusqu'à 400 mg/m ² possible
Hépatique	Très fréquent	Augmentation de la bilirubinémie et des transaminases Réversible
Hypersensibilité	G1	Prévention par antihistaminiques et corticoïdes
Locale : veinite	G2-G3	Risque de thrombose Risque de nécrose sévère si extravasation Rinçage de la veine
Cutanée : Érythrodermie bulleuse Photosensibilisation		Syndrome mains-pieds si association à la cytarabine
Stérilité		Diminution de la fertilité

Bilans et surveillances hématologique, hépatique, rénale et cardiaque (ECG, Doppler, échographie). Réduction des doses en cas d'insuffisance hépatique.

Autres inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase II

► Amsacrine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	Très fréquent G2-G3	Dose-dépendante. Non cumulative Nadir en 7 à 10 jours. Réversible en 21-28 jours
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées	Très fréquent G2	Protocole antiémétique
Mucite	G2-G3	Hygiène buccale indispensable pour la prévention des mucites

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Locale Veinite, douleur	Fréquent	Risque de phlébite Pose d'un cathéter central veineux Rinçage de veine
Hypersensibilité Atteinte rénale, hépatique		Antihistaminiques, corticoïdes Augmentation réversible des transaminases et de la bilirubinémie.
Cardiaque Fibrillations, tachycardies	Rare	Surveillance de la kaliémie

Surveillances hématologique, rénale et hépatique, avant et après chaque traitement. Insuffisances hépatique et rénale : réduire les doses. En cas d'association avec la cytosine arabinosine, éviter de dépasser la dose de 750 mg/m²/cure.

► Dactinomycine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G2-G3 G1-G3	Dose-dépendante. Apparaît en 14 à 21 jours Réversible à 21 jours
Digestive Nausées, vomissements Mucite Diarrhée	Très fréquent Fréquent G2	Symptômes souvent retardés. Protocole antiémétique obligatoire Surveiller l'hygiène buccale. Surveillance 5 à 7 jours
Alopécie	G1-G2	
Cutanéo-muqueuse Érythèmes, rashes Photosensibilisation		Prévention et traitement par corticoïdes Risque d'hyperpigmentation cutanée
Pulmonaire Pneumonie, fibrose	Rare	Surtout en cas de radiothérapie associée
Hépatique Ascite, hépatomégalie	Rare	Modification des enzymes hématiques (ASAT et ALAT) Maladie veino-occlusive
Locale : veinite		Rincer la veine après administration
Myalgie, retard staturo-pondéral	Rare	Réversible
Hypocalcémie	Rare	

En cas d'extravasation, risque très important. Surveillance hématologique avant et après chaque cure. Adapter la posologie à la NFS. Réduire les doses chez les malades soumis à une radiothérapie.

► Mitoxantrone

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	Fréquent G2-G3	Dose-dépendante. Apparaît en 10-14 jours. Réversible en 20 jours
Digestive Nausées, vomissements Mucite	Fréquent G2 G2	Traitement antiémétique Hygiène buccale – Dose-dépendante de 5 à 7 jours

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hypersensibilité Rashs cutanés Onycholyse		Antihistaminiques, corticoïdes
Alopécie	G1-G2	Éventuellement port du casque réfrigérant
Rénale	Fréquent	
Hépatique	Fréquent	Élévation transitoire des enzymes hépatiques
Cardiotoxicité	Fréquent	Dose cumulée de 160 à 120 mg/m ² en cas de facteurs de risque
Leucémogène		Des cas de LAM ont été rapportés. Délai d'apparition court : 2 à 3 ans – inférieur à 5 ans. De survenue brutale sans stade de myélodysplasie
Stérilité		Azoospermie et aménorrhée

Extravasation : risque considéré comme modéré. Surveillance hématologique, hépatique et rénale avant et après traitement. Une surveillance cardiaque est nécessaire en particulier en cas de radiothérapie médiastinale ou de dose cumulative élevée d'anthracycline.

Épipodophyllotoxines

► Étoposide

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie (surtout granulocytopenie) Thrombopénie	G3 Très fréquent Fréquent	Non cumulative. Dose-dépendante. Surveillance hématologique Nadir J7-J10. Réversible en 3 semaines Nadir 9-16 jours. Réversible en 28 jours
Digestive Nausées, vomissements Mucite	G1-G2 Très fréquent G1-fréquent	Toxicité limitante (principalement la mucite) Protocole antiémétique standard Plus fréquent si administré <i>per os</i> . Ni dysgueusie, ni agueusie Hygiène buccale. Limitante dès dose > 2 000 mg
Allergique Hyperthermie, bronchospasme Dyspnée, etc.	G1-G3	Uniquement par voie injectable (rôle du solvant non aqueux incriminé) Antihistaminiques, corticoïdes, etc.
Locale : veinite, thrombophlébite	Fréquent	Respecter la dilution préconisée
Alopécie	G2-Fréquent	Inconstante et réversible – Port du casque réfrigérant
Neurologique Neuropathies Myasthénies aiguës Encéphalopathie Paresthésies périphériques	Rare Très rare	Réversible, pas fortement lié aux fortes doses
Cardiovasculaire : hypotension	G2-G3	Perfusion lente de minimum 60 min
Hépatique Augmentation des transaminases	G2-G3	À fortes doses
Stérilité	Très fréquent	Oligospermie, azoospermie, aménorrhée
Second cancer Leucémie aiguë secondaire	Peu fréquent	Lié aux fortes doses ou aux doses cumulées élevées Après 1 à 3 ans de latence, dès 9 g/m ² – schéma hebdomadaire

Extravasation : risque modéré. Surveillances cardiaque, hématologique et rénale.

ANTIMÉTABOLITES

Cladribine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique : Leuconéutropénie Lymphopénie Thrombopénie Anémie	G2-G4 Très fréquent	Nadir en 15 à 21 jours, réversible en 4 à 8 semaines. Dose limitante Surveillance hebdomadaire de la NFS Persistante. Prévention des infections éventuellement nécessaire
Digestive Nausées, vomissements Diarrhée Constipation	Très fréquent G1	Éventuellement traitement curatif
Rénale Anurie Insuffisance rénale		Réversible À fortes doses
Neurologique Paresthésies, neuropathie Paraparésie		À fortes doses Progressive, irréversible
Cardiovasculaire Œdème Tachycardie		
Hypersensibilité Fièvre Rash, prurit	Fréquent	Commence vers les 5-7 ^e jours de traitement Administration d'antihistaminiques et de corticoïdes
Myalgies – Asthénie		

Extravasation : interrompre immédiatement le traitement, ré-initier le traitement dans une autre veine, surélever le bras et appliquer de la glace.
Surveillance hebdomadaire de la NFS. Prudence chez les immunodéprimés ou les malades présentant une infection : antibiothérapie et antifongothérapie à prévoir. Syndrome de lyse tumorale et hyperuricémie à prévenir en cas de grosse masse tumorale.

Cytarabine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G2-G3 G1-G2	Dose-dépendante, réversible en 15 à 25 jours, non cumulative Apparition 7 à 12 jours après le traitement, réversible en 12 à 20 jours. Peut survenir après <i>Depocyte</i>
Digestive Nausées, vomissements Ulcération gastro-intestinale Diarrhée Mucite	G2 Très fréquent Rare	Si perfusion rapide, dose-dépendants. Protocole antiémétique Pouvant évoluer avec perforation et péritonite. Traitement antidiarrhéique Hygiène buccale
Hépatique	G2	Cytolyse hépatique dans 25 % des cas avec augmentation des transaminases
Immuno-allergique	G2 Rare	Poussées fébriles, myalgies, rashes maculopapuleux : antipyrétiques, antihistaminiques. Syndrome survenant 6 à 12 h après l'administration

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Neurologique Cérébellite parfois définitive (dysarthrie, nystagmus, ataxie) Convulsions Troubles du comportement Somnolence	Fréquent	Surtout après utilisation intrarachidienne En rapport avec un débit rapide d'administration Très fréquent chez les patients insuffisants rénaux Surtout en association à une irradiation encéphalique
Arachnoidite Maux de tête Nausées, vomissements Fièvre, raideur de la nuque ou du dos avec ou sans altération de la conscience Convulsions		Avec le Depocyte (forme liposomale) : dans les 5 jours; parfois fatale; administrer de la dexaméthasone <i>per os</i> ou IV Diminution de la posologie à 25 mg ou arrêt d'un traitement Il n'existe pas d'antidote : éventuellement, échange du LCR par une solution saline isotonique
Oculaire		Conjonctivite et atteinte cornéenne pouvant être prévenue par une corticothérapie en collyre ou par de la déoxycytidine. Réversible
Auditive		Perte de l'audition. Audiogramme
Alopécie	G2	À fortes doses. Totale, réversible, dose-dépendante, casque réfrigérant
Pulmonaire	Rare	Détresse respiratoire, œdème pulmonaire.

Extravasation : risque modéré. Ne pas injecter les fortes doses en perfusion rapide ou en bolus, ou en cas de trouble de la solution reconstituée. Les perfusions en continu présentent une meilleure efficacité et une plus faible toxicité. Surveillances hématologique, hépatique et rénale. Adaptation des doses en fonction de la NFS et en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Fludarabine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leuconéutropénie, lymphopénie	G2-G3 Fréquent	Peut provoquer des aplasies médullaires persistantes Dose-dépendante et cumulative. Nadir en 13 jours. Récupération J21-J28. Effet immunosuppresseur (CD4) à long terme (2 ans) Risque d'infections opportunistes avec parfois nécessité de réhospitalisation et antibiothérapie systémique ? Si administration prolongée. Risque infectieux augmenté par une corticothérapie Nadir J16
Thrombopénie Anémie Anémie hémolytique	G2-G3 Fréquent G1-G2 Fréquent Peu fréquent	Quelques cas isolés d'anémie hémolytique auto-immune, l'interruption du traitement est recommandée Traitement par transfusions sanguines et corticoïdes
Digestive Nausées, vomissements Diarrhée, stomatite Hémorragies gastro-intestinales	G2-Très fréquent Fréquent	Protocole antiémétique nécessaire
Neurotoxicité Neuropathies Confusion, troubles visuels Agitation Cécité, coma	Fréquent Fréquent Rare Rare	À doses élevées (> 96 mg/m ² /j pendant 5 à 7 jours)
Hypersensibilité Syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell Rash cutané	Rare	Prévention et traitement par antihistaminiques et corticoïdes

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cardiovasculaire Insuffisance cardiaque, arythmie Œdèmes	Fréquent	Surveillance du poids
Pulmonaire Dyspnée, toux Pneumopathie interstitielle Pneumonie	Peu fréquent Fréquent	Réversible, précoce, corticoïdes
Génito-urinaire Cystite hémorragique	Rare	
Hépatique – Pancréatique	Peu fréquent	Modifications des enzymes
Syndrome de lyse tumorale		Hyperhydratation. Hypo-uricémiant

Surveillance hebdomadaire de la NFS et ajustement de la fréquence des cures en fonction des résultats. Adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale. Chez les femmes en âge de procréer ou chez l'homme, les mesures contraceptives devront être prises pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

5 fluoro-uracile

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique : Leucopénie Thrombopénie Anémie	G2	Non cumulative. Augmente en cas de perfusion continue, ou d'association à l'acide folinique. Nadir : J10 réversible J21-J28
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées, ulcérations gastro-intestinales Stomatite Hémorragies digestives	G1-G2 Très fréquent G2 G2-G3 Rare	Immédiats. Protocole antiémétique éventuel Réversible 7 à 10 jours après le cycle. Prévention et correction par antidiarrhéiques et antispasmodiques. L'association à l'acide folinique peut potentialiser cet effet toxique. Réhydratation Dose limitante 7 à 10 jours après le cycle L'association à l'acide folinique peut potentialiser cet effet toxique Hygiène buccale. Cryothérapie orale Bain de bouche avec allopurinol (8 mg/mL), efficacité non démontrée dans une étude contrôlée
Alopécie	G1-G2	
Locale Veinite, thrombophlébite		Rinçage de veine surtout en cas de perfusion continue
Neurologique Ataxie cérébelleuse Encéphalite		Surtout en cas de fortes doses Réversible à l'arrêt d'un traitement < 1 semaine
Oculaire Conjonctivite Hypersécrétion lacrymale		Excrétion dans les larmes
Cardiaque : Angor, infarctus Nécrose myocardique.		Surtout en cas de perfusion continue Récidive possible en cas de réintroduction ECG. Si dose > 1 g/m ² /j

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cutanée Desquamation palmo-plantaire Hyperpigmentation, photosensibilisation Rash, urticaire	Rare	Jusqu'à 40 jours après le cycle (surtout en cas de perfusion continue) Protection du bras perfusé par un drap ou un champ en tissu. Aggravation si exposition solaire Traitement par pyridoxine

Extravasation : risque considéré comme faible. Surveillance hématologique avant et après chaque traitement. Surveillance cardiologique. Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique et/ou d'anurie. Protection du bras perfusé contre la lumière afin d'éviter la photosensibilisation.

Gemcitabine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie Anémie	G2-G3 G2-G3 Fréquent	Réversible. Schéma-dépendante Dose limitante Anémie hémolytique
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées Mucite Œsophagite fibrosante	G3 Très fréquent Rare Rare	Traitement antiémétique préventif En association à la radiothérapie
Alopécie	G0-G1 Fréquent	
Syndrome grippal Fièvre, asthénie, céphalées, myalgies, anorexie, toux, rhinite	G1-G2 Fréquent	Imprévisible, de courte durée Le jour de la perfusion Traitement curatif par paracétamol
Cardiovasculaire Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, arythmie Anémie	Rare	
Cutanée Rash, prurit, desquamation Dermato-polymyosite		Faible, maculo-papulaire. Traitement local par antihistaminiques et/ou corticoïdes En association à la radiothérapie
Hépatique	G1	Augmentation transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines. Réversible
Rénale Syndrome hémolytique et urémique. Anémie hémolytique microangiopathique	G1-G2	Protéinurie. Hématurie L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible : une dialyse est alors nécessaire
Pulmonaire Dyspnée, hypoxie Œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle, syndrome de détresse respiratoire	G1-G4 Fréquent	Dans les heures qui suivent l'injection. Apparition brutale. De courte durée. Réversible. Cumulatif ? Fibrose pulmonaire en cas d'association à la radiothérapie ou à la bléomycine Arrêt de la gemcitabine
Neurologique Somnolence	Fréquent	

Extravasation : risque considéré comme faible. Adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique. Surveillances de la NFS (notamment des plaquettes avec éventuelle réduction de dose), du bilan hépatique et rénal. Surveillance pulmonaire, notamment de la DCO (diffusion alvéolaire au monoxyde de carbone).

Méthotrexate

Toxicités	Grades		Caractères. Surveillances. Préventions
	Faible dose	Haute dose	
Hématologique Leucopénie	G1 Fréquent	G2 Fréquent	Nadir : J7-J10. Réversible non cumulative J14-J21 Administration d'acide folinique Surveillance même en cas d'injection intrarachidienne
Digestive – Diarrhée – Nausées, vomissements – Stomatite	G1 G1-Très fréquent G2-Fréquent	G2-G3 G1-Très fréquent G2-Fréquent	Hydratation. Réversible en 7 à 10 jours. Antémétiques – Dose-dépendants. Apparaissent entre le 1 ^{er} et le 3 ^e jour Hygiène buccale : bain de bouche avec de l'acide folinique
Hypersensibilité au produit – Photosensibilisation – Hyperthermie	G1	G1	Exacerbation érythème solaire, protection vis-à-vis du soleil pendant 7 jours Antipyrétiques
Alopécie	G2 Fréquent	G2 Fréquent	Port du casque réfrigérant
Hépatique : Ictère, cirrhose Hépatite cytolitique	G2 Très fréquent	G3 Très fréquent	Surveillance des transaminases surtout si traitement prolongé, ou irradiation hépatique
Rénale : Insuffisance rénale Cystite	G2 Rare	G2 Rare	Hydratation alcaline avec surveillance du pH alcalin Surveillance biologique. Parfois irréversible Une altération de la fonction rénale peut entraîner un retard d'élimination
Pulmonaire Pneumopathie interstitielle Fibrose	Rare G3	Rare G3	Prudence en cas de toux sèche et/ou dyspnée Mécanisme immuno-allergique. Corticoïdes Surveillance clinique et radiologique. Réversible
Neurologique Arachnoidite Méningite Leuco-encéphalite	G3 Fréquent	G3 Fréquent	Surtout si intrathécal ou intraventriculaire* Régressive en 12-72 heures Séquelles possibles
Cutanée Érythème prurit, desquamation palmo-plantaire Urticair, vascularites	G1-Rare	G1-Rare	Antihistaminiques H1. Corticoïdes L'érythrodermie peut se généraliser avec une ulcération cutanée ou des muqueuses touchant l'ensemble du tractus digestif
Oculaire : Conjonctivite, photophobie Douleur			À fortes doses. Collyre à base de méthylcellulose

* L'arachnoidite est la forme la plus commune de neurotoxicité. Elle est caractérisée par la survenue, dans les heures ou jours suivant l'administration, de céphalées, nausées, raideurs méningées accompagnées d'un syndrome fébrile persistant qui risque de fausser le diagnostic (syndrome infectieux par exemple). En cas d'extravasation : risque considéré comme faible. Surveillance hématologique, rénale et hépatique avant et après chaque cycle.

Pémétrexed

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Neutropénie Anémie Thrombopénie	Très fréquent	Nadir à J10, réversible J14. Non cumulative. Neutropénie parfois fébrile Diminuée en fréquence par de la supplémentation*
Digestive Nausées, vomissements Diarrhée Stomatite		Hygiène buccale

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Fatigue, déshydratation	Très fréquent	
Alopécie	G0-G1	
Oculaire		Conjonctivite
Neurologique Neuropathie sensorielle	G1-G2 Très fréquent	
Cutanée		Prémédication par corticoïdes**

* Supplémentation en acide folique 0,4 mg et vitamine B12 indispensable.

** Prémédication indispensable par corticoïdes pendant 3 jours : dexaméthasone 4 mg, 2 fois/jour.

Surveillance hebdomadaire de la NFS. En cas de surdosage, sauvetage par l'acide folinique.

Pentostatine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leuconeutropénie Anémie Thrombopénie	Fréquent G3-G4	Surveillance hématologique Nadir en 15 jours – Réversible J7-J10 Sévérité accrue le 1 ^{er} mois Interrompre le traitement si neutrophiles < 0,2 G/L Provoque une immunodépression prolongée (CD4) Protéger les malades des infections opportunistes
Digestive Nausées, vomissements Stomatite, mucite Diarrhées Constipation, flatulence, rectorragies Anorexie	G2-Très fréquent G1-Très fréquent Très fréquent Fréquent	Protocole antiémétique nécessaire
Hypersensibilité Fièvre, bronchospasme, toux, dyspnée Rash cutané, prurit	G2-G4 Très fréquent Fréquent	Prévention et traitement par antihistaminiques et corticoïdes Antibiotiques et antifongiques chez le malade immunodéprimé Arrêt de traitement en cas d'éruption grave
Alopécie	G0	
Neurologique Neuropathies Nervosité, insomnies, agitation ou léthargie	G1-Fréquent Rare	Réversible. Bilan neurologique régulier
Rénale		Néphrotoxicité à forte dose. Bilan régulier. Dépistage hématurie Ne pas administrer ou interrompre si clairance de la créatinine < 60 mL/min
Cardiaque	Fréquent	Nombreux effets signalés dont l'imputabilité n'est pas démontrée
Hépatique	Fréquent	Surveillance des transaminases. Réversible
Divers Kérato-conjonctivite à forte dose Myalgies		Collyre corticoïde. Lavage au sérum physiologique

Extravasation : produit considéré comme irritant.

Surveillance de la NFS, des bilans hépatique et rénal. Adaptation des doses en fonction de la clairance de la créatinine. En raison du risque d'immunodépression prolongée que peut provoquer la pentostatine, une surveillance accrue des infections opportunistes est indispensable. Contraception obligatoire.

Raltitrexed

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie	G2-G4	Nadir : J7 à J14. Réversible J21. Non cumulative. Généralement légères à modérées une leucopénie et/ou une thrombopénie sévères de grade 4 sont susceptibles de survenir et de menacer le pronostic vital
Thrombopénie	G2-G4	
Anémie	G2-G3	
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées	G2 G1-G2 ou G3-G4	Sensible au traitement antiémétique classique Généralement légère à modérée. Parfois sévère, et susceptible d'être associée à une leucopénie. Dans ce cas, réduire ou arrêter le raltitrexed (traitement symptomatique) Moins fréquemment observées
Mucite		
Hépatique Élévation des transaminases	G1-G2	Habituellement asymptomatique, réversible, transitoire Parfois sévère
Cutanée Éruptions cutanées	G1-G2	Parfois associée à un prurit
Alopécie	G1-G2	
Asthénie, fièvre	G1-G2	Réversibles/Une asthénie sévère est susceptible de survenir et d'être associée à des malaises et à un syndrome pseudo-grippal

Surveillance de la NFS, des transaminases, de la bilirubine et de la créatinine avant chaque cure.

Adaptation posologique en fonction de la toxicité hématologique et/ou digestive. Adaptation posologique chez les insuffisants rénaux.

POISONS DU FUSEAU MITOTIQUE

Taxanes

► Docétaxel

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leuconéutropénie	G3-G4 Très fréquent	Dose-dépendante. Réversible. Non cumulative Réduire les doses en fonction de NFS de 25 % ou administrer du G-CSF Nadir : J5-J8, dure 7 jours, réversible à J21 Réduction des doses. Augmente en cas de perfusion hebdomadaire Si malade lourdement traité
Thrombopénie	G2-G4 Très fréquent	
Anémie	G2-G4 Très fréquent	
Digestive Nausée, vomissements Mucite	Très fréquent G1-G4 G1-G4	Traitement antiémétique éventuel
Alopécie	G3-G4 Très fréquent	Dose-dépendante, totale, réversible, apparaît à la 3 ^e semaine
Hypersensibilité au produit Prurit, rash, flush	G1-G4 Fréquent	Prémédication indispensable* Précoce ou tardive Arrêt de la perfusion et ne pas réadministrer en cas de réactions sévères Traitements symptomatiques IV
Bronchospasme, hypotension	Très rare	

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Neurologie Paresthésies sensibles	G1-G4 Très fréquent	Dose-dépendante, cumulative, réversible dans les 3 mois, réduire les doses de 25 % si prétraitement au cisplatine ou aux alcaloïdes de la pervenche, ou en cas de neuropathies sévères
Rétention hydrique Œdèmes périphériques** Ascite Épanchements pleuraux péricardiques Prise de poids	G1 Très fréquent	Parfois sévère. Dose-dépendante, cumulative, apparaît à la 3 ^e semaine ou 4 ^e cure. Imprévisible, lentement réversible Peu d'amélioration sous corticothérapie ou antihistaminique Augmente en cas de perfusions hebdomadaires
Cutanée Érythèmes maculo-papuleux, syndrome main-pied Altérations des phanères Pigmentation des ongles	Très fréquent G1-G4 G1-G4	Réversible. Apparition dès la 1 ^{re} semaine de traitement Diminution des posologies de 25 % Proposer des moufles réfrigérantes (Peters) Diminution des posologies de capécitabine à 1 g/m ² si association
Respiratoire Dyspnée, angine, toux, épistaxis Syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire	G1-G4 Très fréquent Rare	 Augmente en cas d'association à la capécitabine
Cardiaque Hypotension ou hypertension Trouble du rythme Insuffisance cardiaque	Fréquent	Jamais sévère
Arthralgies myalgies	G4 Fréquent	Importante à 100 mg/m ² Augmente en cas d'association à la capécitabine ou au cisplatine Traitement par paracétamol ou AINS
Locale Veinite Hyperpigmentation, inflammation, rougeur, tuméfaction	Fréquent	
Oculaire Larmoiements, obstruction des canaux lacrymaux	Fréquent	Augmente en cas d'association à la capécitabine ou de perfusion hebdomadaires Traitement par Celluvisc 4 fois par jour

* Prémédication avant administration à base de corticoïde.

** En cas d'œdème ou d'épanchement, administrer des diurétiques.

Extravasation : risque considéré comme modéré. Adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique. Surveillance de la NFS hebdomadaire : en cas de neutropénie fébrile ou de G4 > 7j réduire la dose de 25 % .

► Paclitaxel

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Neutropénie	Très fréquent G3-G4	Dose-dépendante. Nadir : J11 ; réversible rapidement (J15-J21), non cumulative Réduction des doses de 20 % si GB < 0,5 G/L Potentialisée par une perfusion sur 24 h Augmentant avec la durée du traitement
Thrombopénie Anémie	G1-G2 G1-G2	
Hypersensibilité immédiate Flush, dyspnée Réactions cutanées Hypotension, tachycardie	G1-G4	Prémédication indispensable* Présence de crémophor dans les excipients Arrêt de la perfusion Traitements symptomatiques Peuvent apparaître en 5 min

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cardiovasculaire Bradycardie, hypotension Troubles de la conduction Arythmies	G1-G4 Fréquent	Le plus souvent asymptomatique. Rarement sévère Pas de monitoring recommandé sauf pour les malades avec des antécédents cardiaques
Neurologique Neuropathies périphériques Paresthésies neurosensitives Crises convulsives	G1-G4 Fréquent	Dose-dépendantes, cumulatives Lentement réversibles, rarement sévères Réduction de 20 % des doses Augmentée en cas d'association au cisplatine <i>Effexor</i> (venlafaxine) semble efficace en curatif
Alopécie	G3 Très fréquent	Constante, totale, réversible Moins sévère en cas d'administration hebdomadaire
Troubles digestifs Nausées, vomissements Diarrhées Mucites	Fréquent G1-G2 G1 G3	Peu sévères, traitement antiémétique préventif À doses usuelles Aux doses > 250 mg/m ²
Arthralgies, myalgies Bras, jambes	G2-G3 Fréquent	Parfois sévère Apparition 2 à 3 jours après le paclitaxel Réversibles en 7 jours Doses-dépendantes
Hépatique : bilirubine, enzymes	Fréquent	Élévation transitoire Dose-dépendante

* Prémédication indispensable : dexaméthasone, antihistaminique H1, antihistaminique H2.

Extravasation : risque considéré comme modéré. Adaptation de la posologie en fonction de la NFS et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

En cas de trouble d'hypersensible ou de troubles cardiovasculaires : arrêter la perfusion.

Des hypersensibilités croisées entre le paclitaxel et le docétaxel ont été décrites : une surveillance s'impose au passage de l'un à l'autre en cas de réaction anaphylactique.

Antécédents cardiaques : surveillance des constantes vitales tout au long de la perfusion.

La présence d'alcool dans les excipients doit être prise en compte (troubles hépatiques, épilepsie, etc.).

Alcaloïdes de la pervenche

► Vinblastine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G2-G3 Très fréquent	Dose-dépendante. Nadir : J5-J10. Réversible J14-J21
Digestive Nausées, vomissements Constipation Iléus paralytique	G0-G1 Fréquent	Prévention par laxatifs et lavements Arrêt du médicament et prévention par métoclopramide 20 mg toutes les 4 heures
Locale Veinite	G2-G3	Rinçage de veine*
Hypersensibilité Dyspnée, bronchospasme	Rare	Traitement Antihistaminiques et corticoïdes Arrêt du traitement
Alopécie	G1	Éventuellement port du casque réfrigérant

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Neurologique Myalgie, paresthésie	Très fréquent	Cumulative Surveillance indispensable. Arrêt du traitement aux premiers symptômes : irréversibilité
Abolition des ROT, paralysie	G2-G3	Antalgiques (<i>Rivotril</i>) si douleur Partielle ou totale. Transitoire mais parfois définitive. Lentement réversible (atteinte centrale)
Surdité, troubles de l�quilibre	Rare	Attention aux associations avec les sels de platine
Oculaires Pt�se palpébrale, trouble de l'accommodation, diplopie, photophobie, cécité provisoire		Atteinte neurologique centrale
Hyponatrémie	Rare	Sécrétion d'hormone antidiurétique
Cardiaque Infarctus, angor, insuffisance cardiaque, hypertension	Rare	ECG**

* Extravasation : risque important de nécrose cutanée apparaissant en 3 à 4 semaines.

** Surveillance cardiaque surtout en cas d'association aux antracyclines.

surveillance du bilan hématologique et neurologique. Adaptation des doses : réduire de 50 % quand la bilirubinémie est supérieure à 50  mol/L.

► Vincristine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie	G0-G1 Rare	
Digestive Nausées, vomissements Constipation Iléus paralytique	G0-G1 Fréquent	Prévention par laxatifs et lavements Arrêt du médicament et prévention par m�tocolopramide 20 mg toutes les 4 heures
Locale Veinite	G2	Rinçage de veine*
Hypersensibilité Bronchospasme, dyspnée	G1-G2 Rare	Traitement antihistaminiques; corticoides Arrêt du traitement
Alopécie	G2	éventuellement port du casque réfrigérant
Troubles neurologiques	Très fréquent	Cumulative**. Dose limitante. Lentement réversible. Jamais de dose supérieure à 5 mg et dose cumulative de 30 � 50 mg
Myalgie, paresthésie		Cumulative. Douleurs (maxillaires, neuropathies)
Oculaire Pt�se palpébrale, trouble de l'accommodation, diplopie; photophobie, cécité provisoire	Très fréquent	Atteinte neurologique centrale
Bronchopulmonaire		Bronchospasme en cas d'association à la mitomycine C
Hyperthermie		Antipyrétiques
Hyponatrémie	Rare	Restriction liquidienne
Cardiovasculaire : infarctus, angor, insuffisance cardiaque, hypertension	Rare	ECG

* En cas d'extravasation, risque important de nécrose cutanée apparaissant en 3 à 4 semaines.

**  viter l'administration en cas d'antécédents de neuropathies.

Ne pas dépasser la dose totale de 1,5 mg chez les personnes âgées. Adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

► Vindésine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	Très fréquent G2 G2-G3	Dose-dépendante Nadir : J3 à J5. Réversible J7-J14
Digestive Nausées, vomissements Stomatite Constipation	G1	Traitement préventif par laxatifs
Hypersensibilité	G1-G2	Traitement symptomatique ou arrêt du traitement
Locale : veinite	G2	Rinçage de veine* Utilisation d'un cathéter central veineux
Alopécie	G2	Port du casque réfrigérant
Troubles neurologiques	Très fréquent	
Myalgie, paresthésie		Cumulative. Douleurs (maxillaires, neuropathies)
Oculaire Ptose palpébrale, trouble de l'accommodation, diplopie; photophobie, cécité provisoire		Atteinte neurologique centrale
Urinaire Polyurie, rétention	Rare	Pas d'association aux médicaments favorisant la rétention urinaire
Pulmonaire	Rare	Dyspnées au long cours, nécessitant l'arrêt du traitement
Hyponatrémie	Rare	Restriction liquidienne
Cardiovasculaire Infarctus, angor, insuffisance cardiaque, hypertension	Rare	ECG

* La vindésine peut provoquer une nécrose sévère en cas d'extravasation.
Surveillance hématologique et hépatique.

► Vinorelbine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Anémie Thrombopénie Leucopénie	Très fréquent G1 G1 G3-G4	Nadir J7 à J10. Brève, réversible J14-J21, non cumulative
Digestive Nausées, vomissements Constipation Iléus paralytique	Très fréquent G1-G3 G2 Rare	Protocole antiémétique Prévention par laxatifs et lavements Arrêt du médicament et prévention par métoclopramide 20 mg toutes les 4 h
Alopécie	G1-G3	Port éventuellement du casque réfrigérant
Neurotoxicité Paresthésie Diminution des réflexes ostéotendineux	G2 Fréquent	Examen neurologique régulier Cumulatif – réversible à l'arrêt du traitement

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Locale Risque de nécrose	Fréquent	Perfusion courte + rinçage de veine* Perfusion par cathéters centraux veineux
Pulmonaire Dyspnée, bronchospasme		Augmenté en cas d'association à la mitomycine C.
Cardiaque Troubles du rythme		Plus fréquent en association aux anthracyclines ou en cas d'antécédents coronariens Peut entraîner l'arrêt du traitement

*Extravasation : risque important de nécrose cutanée apparaissant en 3 à 4 semaines.

Surveillance neurologique. Adapter la posologie en fonction du bilan hépatique et hématologique.

En cas de contact entre la solution contenue dans la capsule et la muqueuse buccale ou les yeux, rincer abondamment avec l'eau ou mieux du sérum physiologique. Les capsules endommagées ne doivent pas être avalées.

ANTICORPS MONOCLONAUX

Alemtuzumab

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Lymphopénie persistante	Très fréquent	Surveillance régulière de la NFS Responsable d'infections opportunistes : traitement anti-infectieux prophylactique systématique. Nadir à J28. Réversible lentement à l'arrêt du traitement et jusqu'à 9 mois voire 1 an après. Sans corrélation avec les doses administrées
Anémie Neutropénie	G2-G4	Positivité du test de Coombs Survient entre la 5 ^e et la 8 ^e semaine. Interrompre le traitement et le reprendre à 30 mg ou à des doses inférieures
Thrombopénie	G2-G4	Survient à partir de la 2 ^e semaine
Digestive Nausées, vomissements	G1-G2 Fréquente	Survient pendant la phase d'adaptation des doses Protocole antiémétique
Hypersensibilité Fièvre, frisson, fatigue, malaise Hypotension, dyspnée, céphalée Urticaire, rash	G1-G4 Très fréquent	Survient pendant la phase d'adaptation des doses Administration préventive indispensable d'antihistaminique, d'antalgique et de corticoïde, 30 min avant et 12 h après. Fréquence très diminuée en cas d'administration SC Ralentir la perfusion
Cardiaque Hypotension Trouble du rythme, infarctus		Prudence en cas de cardiopathie ischémique, d'angor, et de traitement antihypertensif. Ralentir la perfusion Surveillance particulière en cas de prétraitement par anthracyclines
Cutanée (voie SC) Érythème, œdème Prurit, douleur Toxicodermie	G1-G2 Très fréquent si SC	Réaction au point d'injection pouvant être très étendue en cas d'administration SC. Réversible en 2 semaines même sous traitement Réaction de type T, lentement réversible

Extravasation : risque considéré comme peu sévère.

Surveillance hématologique régulière.

Une prophylaxie anti-infectieuse est indispensable : *per os* triméthoprime/sulfaméthoxazole ou un autre traitement préventif de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, et un traitement antiherpétique oral pendant toute la durée du traitement. Ce traitement est poursuivi au minimum 4 mois et jusqu'à 6 mois après l'arrêt des administrations d'alemtuzumab.

Des infections à CMV ont été observées, et répondent bien aux traitements habituels (valganciclovir, ganciclovir), à adénovirus, à *Aspergillus* et au bacille tuberculeux. Cette prophylaxie doit aussi être prescrite en cas d'administration par voie SC.

Si une infection sévère ou grave se développe, le traitement doit être suspendu jusqu'à la résolution.

Les hommes et femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement et dans les 6 mois qui suivent.

Formation d'anticorps anti-alemtuzumab possible, potentiellement neutralisants, notamment après injection SC.

Bévacizumab

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie, neutropénie Hémorragies (épistaxis, hémoptysie vaginale, gastro-intestinales, pulmonaires)	G1-G4 Fréquent	Très rare cas d'aplasie Le plus souvent peu sévère mais pouvant être mortelles Durée de 5 min. Résolution sans traitement
Digestive Perforation digestive Nausées, vomissements Diarrhée, douleurs abdominales Stomatite	G0-G4 Peu fréquent	Parfois mortelle Nécessite l'arrêt du traitement Surveillance particulière si un geste chirurgical doit être réalisé Hygiène buccale
Hypersensibilité Dyspnée, frissons	Peu fréquent	Préférer des perfusions lentes. Pas de bolus
Cardiovasculaire Hypertension Thromboses artérielles Infarctus	 Très fréquent G1-G3 Fréquent	Un ECG de référence est indispensable et surveillance de la pression artérielle avant et après perfusion. Les patients noirs seraient plus à risque Surveillance indispensable 2 à 3 fois par semaine Pouvant être très sévère (200/110 mm Hg). Crises hypertensives Traitement par IE, β -bloquants, diurétiques ou inhibiteurs calciques avec suspension du bévacizumab Persistant plusieurs mois à l'arrêt du bévacizumab. Peuvent parfois être très sévères : AVC, infarctus, etc. Si accident arrêt définitif. Majoration du risque si antécédent ou > 65 ans De la warfarine a été utilisée en prévention : surveillance de l'INR indispensable Précaution en cas d'anthracyclines ou d'irradiations antérieures
Rénale Protéinurie Syndrome néphrotique	G1 Très fréquent Rare	Peut rester élevée même à l'arrêt du traitement Surveillance très régulière Arrêt recommandé

Délai entre la chirurgie et le début et traitement par bévacizumab : devant le risque hémorragique, de perforations intestinales et/ou de complication de la cicatrisation des plaies, un délai de 28 jours a été recommandé dans les essais cliniques.

Le traitement ne devra pas être débuté en cas de traitement récent par anticoagulants oraux ou parentéraux : délai de 10 jours au minimum à respecter. Vérification d'absence d'antécédents datant moins de 6 mois d'AVC, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie sévère nécessitant un traitement et troubles de la coagulation, d'hémorragie ou de thrombopénie.

Protéinurie : dans les études cliniques, le bévacizumab a été arrêté pour une protéinurie supérieure à 2 g/24 h.

Le bévacizumab étant tératogène, son administration est contre-indiquée en cas de grossesse.

Cétuximab

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique	Très rare	Éventuellement anémie, leucopénie
Digestive Nausées, vomissements	G0-G2	
Hypersensibilité Fièvre, frisson, dyspnée Urticaire bronchospasme Hypotension fréquente	G1-G4	Durant la 1 ^{re} perfusion le plus souvent mais pouvant survenir plus tardivement. Réversible en 24 h Ralentir la perfusion de 50 % si peu sévère Prémédication indispensable lors de la 1 ^{re} perfusion et recommandée ensuite : antihistaminique H1 en perfusion IV avant le kétuximab En cas de sévérité interrompre immédiatement sans réintroduction Traitement curatif : corticoïde, bronchodilatateurs, oxygène et catécholamines
Pulmonaire Dyspnée	Très fréquent	Surveillance particulière en cas d'antécédents pulmonaires ou cardiaques et personnes âgées*
Pneumopathie interstitielle	Rare	Impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement symptomatique Survivrait entre la 4 ^e et la 11 ^e perfusion

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Asthénie, fatigue	Très fréquent	
Céphalées, insomnies		
Cutanée		Survient la 1 ^{re} ou 2 ^e semaine**. Réversible en 1 mois à l'arrêt Augmentée en cas de radiothérapie. Corrélation entre toxicité et efficacité Crème émolliente Principalement sur le visage, les épaules, le tronc Plus fréquent chez l'homme. Ne pas utiliser de <i>Roaccutane</i> Diminution des doses Dermocorticoïdes topiques possibles. Traitement antibiotique <i>per os</i> en cas de surinfection. Drainage des abcès
Sécheresse cutanée, prurit Rash, acné non suppurant : folliculaire ou pustuleux	G0-G4 Très fréquent	
Inflammation : chélite, blépharite, cellulite, abcès, sepsis Photosensibilisation Ongles		Écran total et protections textiles : la lumière pouvant exacerber les réactions cutanées. Onycholyse (mains et pieds) et paronychies

*Surveillance pulmonaire indispensable à partir du 1^{er} mois de traitement.

** Surveillance cutanée : adaptation de posologie en fonction de la sévérité des lésions. En cas de G3 ou G4, interrompre le traitement et ne reprendre le traitement que si la réaction a régressé ou est proche de G2.

Extravasation : produit n'étant pas considéré comme irritant.

Survenue d'anticorps anti-cétuximab (environ 4 %) sans retentissement sur l'activité.

Rituximab

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Thrombocytopénie, neutropénie Lymphopénie B	Fréquent	Surveillance NFS*. Pancytopenie rare Le plus souvent retardées (2 à 6 mois) notamment après une greffe de cellules souches Agranulocytose possible dans un délai d'un mois après la dernière perfusion Dès J3 et reconstruction en 6 mois et retour à la normale entre 9 et 12 mois
Digestive Nausées, vomissements		Apparition 1 ^{re} ou 2 ^e h de perfusion
Hypersensibilité Fièvre, frisson Asthénie, migraine Œdème, congestion des muqueuses Hypotension (systolique diminuée de plus de 30 mmHg) Prurit, rash, urticaire	G1-G4 Très fréquent Sévère 5 à 20 %	En cours de perfusion, notamment la 1 ^{re} , liée au « relargage » de cytokines (30 min à 2 h après le début de la perfusion) : 1) ralentir le débit, 2) arrêter la perfusion, 3) traitement symptomatique** : antihistaminique, corticoïde, paracétamol, bronchodilatateur Récupération en moins de 3 h
Pulmonaire Insuffisance aiguë, OAP, infiltrat interstitiel	Très fréquent	Signes radiologiques. Arrêt de la perfusion
Immunologique Hypogammaglobulinémie (IgG et IgM)	Très fréquent	Rapide (3 semaines). Durable (6 à 12 mois) Reconstitution après 6 mois Risque infectieux à prendre en compte (infections banales, peu sévères)
Cardiaque Arythmies, tachycardie Angine de poitrine, infarctus	Rare Très rare	Arrêt des perfusions ou mise sous monitoring Surveillance en cas d'antécédents

* Surveillance de la NFS régulière : il est recommandé de surveiller pendant toute la période de reconstitution une éventuelle apparition de maladies opportunistes (à CMV, etc.).

** Prémédication indispensable 30 à 60 min avant chaque perfusion : paracétamol, antihistaminique H1 et corticoïdes.

Arrêt des thérapeutiques antihypertensives 12 h avant la perfusions : les malades avec une fortes lase tumorale ou des cellules circulantes > 50 000/μl devront être particulièrement surveillés.

Ne pas reprendre la perfusion avant normalisation des bilans biologiques et pulmonaire en cas de syndrome de relargage des cytokines : celle-ci peut être reprise à un débit plus lent ; les symptômes ne doivent plus se reproduire au cours des cycles suivant : un nouvel épisode devrait évoquer un arrêt définitif.

Trastuzumab

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique	G1-G2 Peu fréquent	Peu sévère en monothérapie Accentuation en cas d'association à la chimiothérapie
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées	G2 Très fréquent	Protocole antiémétique Accentuation en cas d'association à la chimiothérapie
Hypersensibilité Fièvre, frisson Asthénie, migraine Hypotension, hypertension Prurit, rash	G2 Très fréquent	En cours de perfusion et jusqu'à 2 à 3 h après la fin de la perfusion, notamment la première. Surveillance pendant 6 h et jusqu'à 24 h après la première perfusion et 2 h pour les administrations suivantes Augmenter la durée de perfusion à 4 h en cas de problème Interruption du traitement. Des réintroductions sont possibles Traitement symptomatique : antihistaminique, corticoïde, paracétamol, bronchodilatateur
Pulmonaire Dyspnée, toux, bronchospasme Pneumopathie, OAP, SDRA Insuffisance respiratoire	Fréquent Rare	Traitement symptomatique : oxygénothérapie, corticoïde, bêtamétiqes Arrêt du traitement. Traitement symptomatique
Arthralgie, myalgie	Très fréquent	
Cardiaque Arythmies ventriculaires Infarctus, tachycardie Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent NYHA (<i>New York Heart Association</i>) I-IV	ECG avant la 1 ^{re} perfusion et mesure de la FEV par échographie ou scintigraphie avant instauration du traitement puis tous les 3 mois Aggravation ICC préexistante Gravité des symptômes en cas d'association à la chimiothérapie (paclitaxel, cyclophosphamide) Ne doit pas être associé à des agents cardiotoxiques (antracyclines notamment)

Une surveillance accrue et une évaluation du rapport bénéfice/risque doivent être réalisées pour les patients ayant des antécédents cardiovasculaires (insuffisance cardiaque symptomatique, hypertension ou pathologie coronarienne), une irradiation thoracique ou d'un âge supérieur à 65 ans.

INHIBITEUR DU PROTÉASOME

Bortézomib

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Thrombopénie	G1-G4 Très fréquent	Surveillance à J0 et avant chaque injection Nadir J11 – Réversible J21. Rares cas d'hémorragies méningées ou digestives en début de traitement mais peuvent perdurer Adapter les posologies. Transfusion de concentrés plaquettaires parfois nécessaire Hémolytique
Anémie Neutropénie	Rare Très rare	Très rares neutropénies fébriles
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées, constipation Anorexie	G0 à G3 Très fréquent Très fréquent	En début de traitement. Peuvent perturber Protocole antiémétique éventuellement Antidiarrhéiques. Bien hydrater pour éviter une déshydratation Rares cas d'iléus.
Cardiovasculaire : Hypotension orthostatique Bradycardie, troubles du rythme Infarctus	G1 à G3 Très fréquent Peu fréquent	Précaution en cas de déshydratation et de traitement antihypertenseur (éventuellement en diminuer la posologie)

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hypo ou hyperglycémie		Surveillance en cas de diabète traité par hypoglycémiant oral
Fatigue, asthénie, céphalées, malaise, myalgie, arthralgie	G1 à G3 Très fréquent	Principalement pendant les deux premiers cycles
Fièvre, frissons	Très fréquent	
Alopécie	Peu fréquent	
Neurologique Neuropathies périphériques essentiellement sensorielles, exceptionnellement motrices	G1 à G3 Très fréquent	Semble lentement réversible. Cumulative notamment en cas de neuropathie préexistante. Surveillance clinique indispensable avec interrogatoire. Traitement par <i>Rivotril</i> Attention en cas de prétraitement par thalidomide Adaptation des doses parfois nécessaires
Pulmonaire	Fréquent	Dyspnée, toux. Parfois sévère
Cutanée Éruption Prurit	Très fréquent	
Alopécie	Peu fréquent	
Convulsions, confusion, insomnies, vertiges	Très fréquent	

Surveillance hebdomadaire de la NFS et des plaquettes. Adaptation éventuelle de la dose en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Adaptation des posologies en cas de neuropathie périphérique.

AUTRES

Asparaginase

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillance. Prévention
Hématologique	G0-G1	Nadir J7-J10, réversible J14
Hypersensibilité Hyperthermie, urticaire, dyspnée	Fréquent G1-G2 Rare à la 1 ^{re} injection	Parfois choc anaphylactique et œdème de Quincke, plus rare en IM qu'en IV, mais risque cumulatif Antihistaminiques et corticoïdes en prévention Arrêt du traitement et administration d'antihistaminiques, de corticoïdes et éventuellement d'adrénaline en cas d'allergie sévère au <i>Kidrolase</i> , utiliser les autres formes d'asparaginase
Alopécie	G0-G2	
Digestive Nausées, vomissements	Très fréquent G2	Protocole antiémétique
Hépatique Hypo-albuminémie, œdèmes périphériques Hypoprotidémie Augmentation des SGOT, des PAL, de la bilirubinémie.	Fréquent G2	Dose-dépendante. Surveillance du bilan hépatique complet Surveillance du bilan protidique Dose-dépendante. Rares cas d'ictères, cholestase ou de nécrose
Coagulation Hypofibrinémie Diminution des facteurs de coagulation V, VII, VIII, IX, prothrombine-fibrinogène CIVD Thrombophlébite	Fréquent G1-G3	Réversible, risque hémorragique ou thrombotique Surveillance du fibrinogène et de l'antithrombine III avant, pendant et après le traitement (1 à 2 semaines après la dernière injection) Et plus habituellement TP et TCA

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillance. Prévention
Pancréatique (endocrine et exocrine) Pancréatite aiguë	Peu fréquent	Parfois état de choc. Décès possible dans les formes sévères. Hypo-insulinémie pouvant créer hyperglycémie et coma. Surveillance de la glycémie régulière Surveillance régulière de l'amylase et de la lipase. Échographie au moindre doute. Arrêt de traitement en cas d'augmentation
Syndrome d'hyperamylasémie, douleurs abdominales et diarrhées associées	Fréquent	
Neurologique Confusion, somnolence Encéphalopathie aiguë	Rare	Pouvant évoluer vers un coma Crise comitiale
Rénale IRA, protéinurie, hyperuricémie	Rare	Allopurinol

En cas d'extrasation : risque considéré comme faible.

En cas de réaction allergique avec les préparations d'*E. coli*, la préparation d'Erwinia peut être utilisée, puis celle à base de pégasparaginase. Il existe peu de réactions croisées entre les différentes formes. Possibilité de dose test en intradermique (un résultat négatif doit être interprété avec prudence). Dosage du fibrinogène et de l'antithrombine III avant, pendant et après traitement. Surveillance rénale, hépatique, glycémie, amylasémie et lipasémie pendant tout le traitement.

Bléomycine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique	Rare G0 G1 à G2 à fortes doses	Nadir J10, réversible J14, non cumulative
Digestive Nausées, vomissements, constipation, anorexie Stomatite	G0-G1 Fréquent	Hygiène buccale
Hypersensibilité Rash Choc, bronchospasme Urticaire	Fréquent	Administration préventive ou curative d'antihistaminiques ou de corticoïdes. Dose test possible : 2 mg avant traitement
Alopécie	G1-G2 Fréquent	Éventuellement port du casque réfrigérant
Pulmonaire	Fréquent	La toxicité pulmonaire est due à sa forte pénétration dans le poumon. Elle est fréquente après des doses cumulées de 300 mg. Elle impose l'arrêt de son utilisation sous peine de voir s'installer une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse et irréversible
Hyperthermie et frissons	Fréquent	Pendant 24 à 48 heures, antipyrétiques
Cutanée Hyperpigmentation (peau, ongle) Photosensibilité Érythème (mains, coudes, épaules) Syndrome de Raynaud	Fréquent	Réversible, cumulative Dose-dépendante. Pour les ongles, plus fréquent chez les sujets noirs Éviter toute exposition au soleil Peau violacée, épaissie, parfois squameuse et associée à une mélanodermie Surtout en association avec vinca-alcaloïdes et cisplatine
Rénale		Micro-angiopathie thrombotique

En cas d'extrasation : risque mineur.

Surveillance pulmonaire. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale.

Miltéfosine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique : Thrombopénie Leucopénie	G0-G1	Surveillance de la NFS
Cutanée Érythème, prurit, sécheresse cutanée, desquamation Dermatite, ulcération Sensations de tiraillement ou de brûlure		Conserver le rythme de 2 applications par jour et utiliser en complément une crème grasse inerte 2 fois par jour à distance des applications. Si besoin, diminuer les doses de 50 % Arrêt transitoire ou définitif Augmentées en présence de lésions ulcérées
Digestive Nausées, vomissements, diarrhées	Rare	
Alopécie	G0	
Biologique Élévation des transaminases et de la créatininémie		Transitoire Faire un bilan régulièrement

Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et toute zone cutanée qui n'est pas à traiter. En cas de contact accidentel, lavage abondant immédiat à l'eau avec ou sans savon.

Mitoguazone

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique : Thrombopénie Leucopénie	G1-G2	Surveillance de la NFS
Hypersensibilité	G0	
Digestive Nausées, vomissements Stomatite, mucite	G2-G3	Protocoles antiémétiques Hygiène buccale. Réduction de posologie
Alopécie	G1	
Hypoglycémie	Fréquente	Perfusion dans le glucose Faire croquer du sucre pendant la perfusion

Extravasation : risque considéré comme faible.

Surveillance renforcée en cas d'insuffisance rénale. Surveillance de la NFS. Surveillance clinique : mucite et hypoglycémie.

Trioxyde d'arsenic

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Neutropénie Anémie Thrombopénie Hyperleucocytose	Très fréquent, 1	Surveillance 2 fois par semaine Parfois neutropénie fébrile
Digestive Nausées, diarrhées		Traitement antiémétique standard

34. Prise en charge de l'atrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cardiaque Torsade de pointe BAV et arythmies ventriculaires Augmentation de l'intervalle QT Tachycardie, épanchement péricardique Réaction vasomotrice (flush, tachycardie, vertiges)	G1 à G4 Très fréquent	ECG avant traitement puis 2 fois par semaines Corrections éventuelles des troubles électrolytiques : Ca, P, Mg Surveillance en hospitalisation Interruption Apparition 1 à 5 semaines après le traitement. Réversible en 3 à 4 semaines Arrêt du traitement quand QT > 500 ms et hospitalisation. Reprise si QT < 460 ms Augmenter la durée de perfusion à 4 heures
Rétention hydrique, œdèmes		Surveillance quotidienne
Fatigue, arthralgie, myalgie		Antalgiques
Neurologique Paresthésies Céphalées	G1 à G2	Réversibles Dues à une perfusion trop rapide. Cèdent au paracétamol Prémédication par paracétamol pour les perfusions suivantes
Cutanée Rash, prurit		Surveillance quotidienne
Troubles métaboliques Hyperglycémie Hyper ou hypokaliémie Hypernatrémie Hypomagnésémie		Surveillance des électrolytes, de la glycémie deux fois par semaines pendant le traitement d'induction et toutes les semaines en traitement de consolidation
Hépatique		Augmentation transitoire des transaminases. Surveillance des ALAT, ASAT

Surveillance hématologique en début de traitement, à la recherche d'un syndrome d'activation de différenciation.

Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale. Surveillance et correction de tous les troubles électrolytiques.

En cas de surdosage, prescription d'un chélateur succomber ou acide dimercaptosuccinique.

FORMES ORALES

Capécitabine

Toxicités	Grades	Caractères Surveillance Prévention
Hématologique	Fréquent	Essentiellement lymphopénie et anémie peu sévère
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées	Très fréquent G1-G2 G2-G4	Protocole antiémétique standard Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante Nécessite parfois une réhydratation Arrêt immédiat du traitement dès 4 à 6 selles/j Survient en moyenne après 30 jours Traitement antidiarrhéiques standard (lopéramide) Diminution de la posologie de 75 puis de 50 %. Surveillance particulière après 80 ans Hygiène buccale. Arrêt du traitement
Stomatite Gastralgies, anorexie	G2	
Alopécie	G2-G3	Réversible – très rare en monothérapie
Cardiaque	Fréquent	Antécédents cardiaques Surveillance des œdèmes des membres inférieurs
Cutanée Syndromes mains-pieds Dermatite, sécheresse cutanée	Très fréquent G2-G4 Fréquent	Arrêt du traitement et réduction des doses aux cycles suivants de 25 % Dès le 1 ^{er} ou 2 ^e cycle. Crème émolliente

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères Surveillance Prévention
Hépatique Hyperbilirubinémie Élévation des transaminases et des phosphatases alcalines	Très fréquent G2-G3	Surveillance particulière chez les malades avec des métastases Interruption en cas d'élévation de la bilirubine (3N) et des transaminases (2,5 N)
Fatigue	Fréquent	
Neurologique Céphalées, paresthésies, vertiges, sommolence	Fréquent	Les paresthésies ont été observées de façon concomitante aux syndromes mains-pieds

Surveillance hématologique avant et après chaque traitement. Adaptation de posologie éventuelle. Surveillance en cas d'antécédents coronaires. Adaptation de la posologie en fonction de la clairance à la créatinine. Surveillance hépatique et rénale régulière.

Chlorambucil

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombocytopénie	G2-G3 G1-G2	Dose-dépendante, cumulative Surveillance de la NFS. Nadir J21, réversible J42-J56
Digestive Nausées, vomissements	Fréquent G1-G2	Protocole antiémétique
Hypersensibilité Rashs cutanés	G0-G1 Rare	
Alopécie	G0	
Fibrose pulmonaire	Rare	Radiographie du thorax. Grave, si dose totale > 2 500 mg
hépatique	Rare	Bilans hépatiques
Hallucinations, crises convulsives	Rare	Dose-dépendantes
Cutanée Hyperpigmentation Altération des ongles kératites		
Gonades	Rare	Chez l'homme : oligospermie, azoospermie en général définitive Chez la femme : aménorrhée, ménopause précoce Apparition rapide en 3 à 4 semaines
Second cancer		LAM secondaire

Chez le patient insuffisant rénal : si la clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min, diminuer les posologies à 3-5 mg/m²/j.

Le chlorambucil est hémodialysable.

Surveillance pulmonaire clinique et radiologique en cas de traitement prolongé.

Dasatinib

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Myélosuppression (anémie, thrombopénie, neutropénie)	G3-G4	Arrêt de traitement ou réduction de dose Transfusion de plaquettes et de globules rouges, facteurs de croissance hématopoïétiques NFS*
Digestive Diarrhées Nausées, vomissements Anorexie	G0-G1	

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cutanée Rash	G0	
Respiratoire Épanchement pleural, dyspnée, toux		Radiographie pulmonaire Ponctions évacuatrices, oxygénothérapie
Générale Douleurs musculaires, arthralgies Œdèmes, ascites		Restriction hydrique, diurétiques
Neurologique Céphalées Étourdissement Neuropathies périphériques		
Cardiaque Allongement de la repolarisation ventriculaire (intervalle QT)		Corriger hypokaliémie ou hypomagnésémie avant le début du traitement
Vasculaire Hémorragies	G2-G3	En relation avec la thrombopénie
Biologique Hypokaliémie Hypocalcémie Hyperbilirubinémie Augmentation des transaminases		Réduire posologie Supplémentation par calcium (voie orale)

* NFS hebdomadaire pendant les 2 premiers mois de traitement puis mensuelle.

Erlotinib

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cutanée Éruption, prurit, sécheresse cutanée	G1-G2	Crèmes émollientes Éviter exposition au soleil Anti-acnéique contre-indiqué
Digestive Nausées, vomissements Anorexie Diarrhées	G0-G1	Réhydratation, antidiarrhéique

Imatinib

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Anémie Thrombopénie	G1-G4 Très fréquent	Nadir 6 à 8 semaines. Réversible à l'arrêt en 15 à 20 jours. Reprendre à la même dose et en cas de récurrence, diminuer la dose à 300 mg/j. Surveiller la NFS. Traitement par G-CSF à 2 ou 3 injections/semaine Apparaît en 6 à 8 semaines. Éventuellement traitement par EPO Apparaît en 6 à 8 semaines. Réversible à l'arrêt en 3 à 4 semaines. Risque d'hémorragie parfois sévère imposant l'arrêt puis la reprise de l'imatinib
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées Gastralgies	G1 à G2 Très fréquent	Diviser le nombre de prises en 2 et conseiller la prise au cours d'un repas (midi). Protocole antiémétique standard (neuroleptique ou sétrons) <i>per os</i> Type sécrétoire (<i>Tiorfan</i>) Protecteur gastrique et pas de prise au coucher

ONCOLOGIE-HÉMATOLOGIE

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Neurologique Syndrome confusionnel Céphalées	Peu fréquent Très fréquent	
Prise de poids (rapide, inattendue)	G1-G2	Surveillance régulière du poids Diurétiques. Surveillance de l'apparition d'œdèmes
Muscles – Squelette Crampes musculaires	G1 à G4 Très fréquent	Apparaissent au début du traitement. Lentement réversibles : main, pied, poignets. Nocturnes. Myorelaxant, calcium, magnésium et vitamine B6. Suivi des LDH et des CPK ou arrêt et reprise à la résolution
Arthralgies, douleurs osseuses	Fréquent	AINS sous-couvert d'anti-H2 et en fonction de la thrombocytose ou paracétamol
Œdèmes Superficiels : péri-orbitaire, de la lèvre et de la face, des membres inférieurs Sévères : épanchement pleural, péricardique, ascite, OAP, cérébral	G1 à G4 Très fréquent Peu fréquent	Dose-dépendants. Toute prise de poids rapide doit être surveillée Surveillance accrue en cas d'antécédents cardiaques Mesures symptomatiques et diurétiques avec parfois arrêt du traitement transitoire voire définitif
Cutanée Rash, urticaire, exanthème Dépigmentation des extrémités Photosensibilisation	Très fréquent	Dose-dépendants Antihistaminiques, corticothérapie locale et générale si atteinte sévère Réintroduction à doses progressives
Hépatique	G1 à G4	Surveillance par un bilan régulier. Parfois sévère Précaution en cas de métastases hépatique Co-administration avec le paracétamol avec le paracétamol à surveiller

Surveillance de la NFS, kaliémie, fonction hépatique. Adaptation posologique nécessaire en cas d'insuffisance hépatique. Une contraception efficace est recommandée pendant la durée du traitement pour les femmes en âge de procréer.

Lomustine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Thrombopénie	Très fréquent G3-G4	Dose-dépendante. Cumulative. Retardée* Retardée. Nadir J21-J28. Réduction de la posologie et retard entre 2 cycles Surveillance de la NFS. Réversible J49
Leucopénie	G2-G3	Nadir J42-J49 pendant 1 à 2 semaines. Réduction de la posologie
Digestive Nausées, vomissements Stomatite, mucite	G2 Très fréquent	2 à 6 h après la prise et disparaissent en 24 à 36 h Protocole antiémétique Hygiène buccale
Hypersensibilité		
Alopécie	G1	
Rénale	Rare	Ne pas dépasser 130 mg/m ² /cycle et 1,4 g/m ² en cumulé
Fibrose pulmonaire	Très rare	Cumulative. Ne pas dépasser 1,1 g/m ² **
hépatotoxique		Augmentation des transaminases
Oculaire	Rare	Névrite optique
Neurologique Confusion, léthargie Cécité corticale		Potentialisée par une irradiation concomitante
Autres Leucémogène, stérilité		

* Surveillance de la NFS.

** Surveillance pulmonaire clinique et radiologique en cas de traitement prolongé.

Déconseillé si clairance de la créatinine < 60 mL/min. Une hémodialyse est possible en cas de surdosage.

Mercaptopurine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie Anémie hémolytique	Très fréquent G1-G2 Rare	Parfois pancytopénie. Dose-dépendante Nadir J7-J10. Réversible J14-J21
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées Mucite	G2	Protocole antiémétique Hygiène buccale
Hépatotoxicité Cholestase Cytolyse	Fréquent	Dose-dépendante Risque d'ictère dose-dépendant nécessitant l'arrêt du traitement. Délai 2 à 3 mois Surveillance du bilan hépatique hebdomadaire Rares cas de pancréatite
Autres Rash cutané, hyperthermie Douleur abdominale	Rare	Antihistaminiques, corticothérapie

Surveillance hématologique et hépatique chaque semaine.

Adaptation éventuelle des doses en fonction de la toxicité : arrêter le traitement dès que les leucocytes baissent pour éviter l'évolution vers une aplasie médullaire irréversible.

Surveillance de l'uricémie : adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale.

Procarbazine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G1-G2 Fréquent	Toxicité dose-dépendante, non cumulative Apparaît après 2 à 4 semaines et dure pendant 2 semaines. Réversible
Digestive Nausées, vomissements	Très fréquent G1	Diminution de la fréquence par prise nocturne avec un hypnotique, protocole antiémétique
Hypersensibilité Syndrome pseudo-grippal Rash cutané Hyperéosinophilie Pneumopathie interstitielle Troubles cardiovasculaires	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Rare	Survenant lors du 2 ^e cycle (notamment lors protocole MOPP)
Alopécie	G1-Fréquent	Modérée
Neurologique Vertiges, désorientation, confusion Neuropathies périphériques, myalgies	G1 Rare	Essentiellement chez les personnes âgées Aggravation par consommation d'alcool
Effet antabuse	Rare	Vitamine B1. Réversible à l'arrêt du traitement Éviter la consommation d'alcool
Stomatite	Rare	Hygiène buccale. Salive artificielle
Leucémogène	Rare	Leucémies secondaires, syndrome myélodysplasique.
Stérilité	Fréquent	Stérilité : azoospermie et aménorrhée

Adapter la posologie en cas de modification de la NFS.

Ne pas associer à l'alcool, aux IMAO et aux antidépresseurs tricycliques.

Éviter les aliments riches en tyramine et histamine (certains fromages, plats exotiques, chianti, abats, etc.) en raison du risque de réactions hypertensives graves.

En cas de survenue de troubles neurologiques, arrêter le traitement.

Sorafénib

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Lymphopénie Leucopénie Anémie Thrombopénie	G3-G4	Surveillance NFS
Cutanée Rash Alopécie Syndrome main-pied *	G1-G2	Traitements topiques Interruption temporaire du traitement ou réduction de posologie
Troubles du métabolisme Hypophosphalémie	G3	
Digestive Diarrhée Nausées, vomissements	G1-G2	
Générale Fatigue	G1-G2	
Vasculaire Hypertension Hémorragie		Surtout en début de traitement Surveillance régulière de la pression artérielle Traitement par antihypertenseur Réduction de la posologie ou arrêt du traitement
Biologique Amylasémie Lipasémie	G3-G4	Surveillance biologique

* Érythrodyesthésies palmo-plantaires.

Sunitimib

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Cutanée Modification de la couleur Dépigmentation Rash Syndrome main-pied *	G0-G1	Crèmes émollientes si sécheresse cutanée Réversibles à l'arrêt du traitement
Digestive Nausées, vomissements Diarrhées Stomatite	G1-G2	Antémétique Antidiarrhéique

* Érythrodyesthésies palmo-plantaires.

Tégafur associé à l'uracile

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique		Peu sévère
Digestive Diarrhées Nausées, vomissements	G1-G4	Réhydratation Antémétique

34. Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Neurologique Paresthésies, vertiges, insomnies, somnolence		Réversibles à l'arrêt du traitement
Hépatique Hyperbilirubinémie Augmentation des transaminases		

Le tégafor étant une prodrogue du 5-fluoro-uracile, la surveillance appliquée à ce dernier devra être réalisée.

Témозоломиде

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G3-G4 Peu fréquent G3-G4 Très fréquent	Surveillance hématologique hebdomadaire Nadir environ J21 à J28. Réversible J7-J14 Nécessite parfois une hospitalisation et/ou un arrêt du traitement Diminuer la posologie si neutrophiles < 1 G/L
Digestive Nausées, vomissements Constipation, anorexie Diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, dysgueusie	G1-G2 Très fréquent Très fréquent Fréquent	Protocole antiémétique par voie orale avant et après la prise. En cas de vomissements de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour
Allergie Dyspnée, fièvre Rash cutané, prurit	Fréquent	Antihistaminiques, corticoïdes Arrêt du traitement en cas d'éruption grave
Alopécie	G1-Fréquent	
Divers Céphalées, malaise, fatigue Vertiges, paresthésie	Très fréquent Fréquent	

Surveillance de la NFS 21 jours après la 1^{re} administration, puis de manière hebdomadaire. Adaptation des doses en fonction de la tolérance hématologique. Effets génotoxique et tératogène : des méthodes contraceptives efficaces doivent être recommandées aux femmes et aux hommes recevant du témозоломиде jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement.

Thioguanine

Toxicités	Grades	Caractères. Surveillances. Préventions
Hématologique Leucopénie Thrombopénie	G1-G2	Nadir J10, réversible en 15 jours. Non cumulative.
Digestive Nausées, vomissements Mucite, œsophagite Anorexie	Fréquent G1	Dose-dépendants. Ne pas prendre double dose en cas de vomissements
Rénale Lithiase : cristallurie et hématurie	Rare	
Hépatique Élévation des enzymes hépatiques Cholestase, cytolyse Maladie veino-occlusive	Fréquent	Arrêt du traitement

Adaptation des doses en fonction des bilans hématologique, rénal et hépatique.
Surveillance hebdomadaire de la NFS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les associations médicamenteuses de niveau « contre-indication » ou « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 34.5.

Tableau 34.5. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » ou « association déconseillée » pour les cytotoxiques.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
Tous cytotoxiques	vaccin antiamaril	CI	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
	autres vaccins vivants atténués	AD	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, le risque étant majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente Si possible, utiliser un vaccin inactivé (notamment pour la polyomyélite)
	phénytoïne	AD	Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique
	phénytoïne fosphénytoïne	AD	Risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne
vinca-alcaloïdes	itraconazole	AD	Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique
carmustine, lomustine	cimétidine (> 800 mg/j)	AD	Toxicité médullaire accrue par inhibition du métabolisme de l'alkylant Il convient de ne pas retenir cette interaction pour la carmustine sous forme d'implant (<i>Glidel</i>) car cette voie d'administration n'induit pas d'exposition systémique
Busulfan	Thioaguanine	CI	Aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan et de la toxicité hépatique sévère (hypertension portale, varices œsophagiennes)
ifosfamide	phénobarbital	AD	Risque de majoration de la neurotoxicité de l'ifosfamide par augmentation de son métabolisme hépatique
procarbazine	alcool	AD	Effet antabuse avec chaleur, rougeurs, vomissements et tachycardie. Éviter la consommation de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
azathioprine, 6-mercaptopurine	allopurinol	AD	Risque d'insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave, par diminution du métabolisme hépatique des antimétabolites
5 fluoro-uracile	warfarine	AD	Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral avec risque hémorragique. En cas d'association indispensable, le taux de prothrombine et l'INR doivent être contrôlés régulièrement
méthotrexate	AINS		Augmentation de la toxicité hématologique et hépatique du méthotrexate par diminution de l'élimination rénale du méthotrexate. et déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques
	phénylbutazone salicylés	CI CI/AD	Contre-indication pour la phénylbutazone quelle que soit la dose de méthotrexate Contre-indication pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine (association déconseillée si inférieures à 15 mg/semaine)
	autres AINS	AD	Association déconseillée pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine
	pénicillines	AD	Augmentation de la toxicité hématologique et hépatique du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire
	probenécide	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire
	triméthoprim	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa fixation aux protéines plasmatiques, par diminution de sa sécrétion rénale; et par inhibition additive de la dihydrofolate réductase par les deux médicaments
irinotécan	millepertuis	CI	Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan avec risque d'échec du traitement cytotoxique
imatinib	rifampicine millepertuis	AD	Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticancéreux et donc de son efficacité thérapeutique par induction du cytochrome CYP3A4
rétinoïdes	cyclines	CI	Risque d'hypertension intracrânienne

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- COLLECTIF. — Anticancéreux : utilisation pratique, 5^e édition. *Dossier du CNHIM*, XXV, 2004.
- COLLECTIF. — Recueil de Pratique Professionnelle en Soins Palliatifs. *Réseau de Cancérologie de l'Arc Alpin*, 2006.
- COLLECTIF ASCO — 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants : Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20 (12), 2895-2903.
- COLLECTIF ASCO — 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors : An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24 (19), 3187-3205.
- KTIOUET-ABASSI S., DALLE S., THOMAS L., BLAY J.-Y., Fayette J. — Toxicité cutanée des anti-EGF-R. *Oncology*, 2006, 8, 889-894.
- ONCOLOR Réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine. — Référentiels antinauséeux et anti-émétiques – Évaluation du risque émétique. http://www.oncolor.org/referentiels/support/anti-nausee_eval_risq.htm, consulté le 16 juin 2007.
- PEYRO SAINT-PAUL L., GOURIO C., GALAIS M.P., CHEDRU-LEGROS V. — Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques : réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant. *J. Pharm. Clin.*, 2006, 25 (2), 79-85.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	724
Physiopathologie	724
Mécanismes.	724
Classification des douleurs	724
Médicaments utilisés	725
Classification des antalgiques	725
Mécanismes d'action	725
Structure des antalgiques	730
Pharmacocinétique	730
Critères de choix thérapeutique	733
Douleurs neurogènes	733
Douleurs par excès de nociception	733
Douleurs mixtes neurogènes et par excès de nociception	734
Optimisation thérapeutique	734
Optimisation posologique	734
Posologies et plan de prises	734
Adaptation posologique	738
Optimisation de la voie d'administration	739
Choix de la voie d'administration	739
Conseils d'administration	740
Prévention de l'iatropathologie	741
Prévention des risques majeurs	741
Préventions des effets indésirables	744
Conseils au patient	746
CE QU'IL FAUT RETENIR	747
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	748
Références bibliographiques	751

35

Traitement de la douleur

Michel Luyckx

*Professeur de pharmacie clinique,
UFR pharmacie, Lille,
praticien hospitalier pharmacien,
Centre hospitalier de Denain, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La définition de la douleur proposée par l'Association internationale de l'étude de la douleur est la suivante : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ».

Cette définition qui intègre la dimension affective et émotionnelle à la dimension sensorielle paraît la plus satisfaisante, car elle rend compte de l'ensemble des mécanismes générateurs de la douleur qui peuvent être d'origine physique ou psychologique.

Mécanismes

(Cohen, 2000)

► Mécanismes périphériques

Des récepteurs appelés nocicepteurs peuvent être activés ou sensibilisés par des stimuli mécaniques (pression), thermiques (chaleur, froid) ou chimiques (substances algogènes). Ces nocicepteurs sont situés en périphérie dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans la paroi des viscères.

Les nocicepteurs activés vont générer des messages qui seront véhiculés par deux types de fibres : les fibres Aδ peu myélinisées et C non myélinisées. Ces nocicepteurs qui sont en général des chémorécepteurs vont être activés ou sensibilisés par des médiateurs libérés à proximité de ces récepteurs. Les lésions tissulaires peuvent entraîner la libération d'ions H^+ , K^+ et activer les nocicepteurs. L'inflammation par libération de prostaglandines (PGE_2 et PGI_2), de leucotriènes (LTB_4) et de bradykinine peut permettre la sensibilisation des nocicepteurs aux ions H^+ et K^+ . Les nocicepteurs peuvent également libérer la substance P qui pourra autoactiver directement les nocicepteurs eux-mêmes. Les nocicepteurs peuvent aussi entraîner la dégranulation mastocytaire, libérant ainsi l'histamine et la sérotonine qui pourront à leur tour activer les nocicepteurs.

► Mécanismes médullaires

Les fibres afférentes Aδ et C vont atteindre le SNC dans la substance grise de la moelle épinière, au niveau des racines rachidiennes postérieures. Le relais est alors pris par des neurones spinaux (médullaires) qui transmettent les messages nociceptifs vers les centres supérieurs (faisceau spinothalamique qui se projette vers les régions latérales et médianes du thalamus, faisceau spinoréticulaire qui se projette vers la formation réticulée au niveau bulbaire et faisceau spino-pontomésencéphalique qui se projette vers le mésencéphale).

Les enképhalines (ligands endogènes) se fixent sur les récepteurs opioïdes situés au niveau présynaptique des fibres afférentes Aδ et C et bloquent la libération de substance P, provoquant ainsi une dépression directe de la transmission du message nociceptif à l'étage médullaire.

D'autres médiateurs, comme la somatostatine, le vaso-intestinal peptide, les acides aminés excitateurs (glutamate) peuvent aussi jouer le rôle de neuromédiateurs au niveau médullaire.

► Mécanismes supraspinaux

Les messages nociceptifs arrivant au niveau des centres supérieurs provoquent :

- par les relais bulbaires : des réactions motrices et d'éveil ;
- par les relais mésencéphaliques : des réactions émotionnelles ;
- par les relais thalamiques : des réactions motrices et émotionnelles, la sensation d'intensité et de localisation de la douleur.

► Systèmes de contrôle

La douleur survient lorsqu'il y a rupture de l'équilibre entre les messages nociceptifs excitateurs et inhibiteurs, le message excitateur prenant alors le dessus.

Plusieurs types de contrôles peuvent être distingués :

Le contrôle segmentaire. — Les afférences cutanées de type Aα et A (grosses fibres) qui sont à l'origine des sensations tactiles légères peuvent inhiber au niveau médullaire la transmission des influx nociceptifs (d'où l'utilisation des techniques de neurostimulation de faible intensité et de fréquence élevée pour combattre la douleur).

Le contrôle d'origine supraspinale. — À partir du tronc cérébral (mésencéphale, bulbe) se projettent des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrnergiques qui permettent la libération d'endorphines.

Classification des douleurs

Différentes classifications existent :

► Classification temporelle

Douleur aiguë. — Elle est récente, transitoire. Elle peut être provoquée par une brûlure, une piqûre et persiste jusqu'à la cicatrisation. On la rencontre surtout en postopératoire, en traumatologie. Elle est due à un excès de nociception et fait office de signal d'alarme pour le patient, afin qu'il puisse réagir, par exemple, par un mouvement de retrait pour éviter cette douleur. Elle est génératrice d'anxiété et de stress.

Douleur chronique. — La douleur aiguë peut se prolonger et devenir un syndrome. Elle perd alors sa fonction d'alerte. On parlera de douleur chronique lorsqu'elle se prolonge plus de 3 à 6 mois. Elle est associée à des troubles de l'appétit et des pertes de sommeil. Elle devient la préoccupation dominante du sujet et entraîne souvent une dépression.

► Classification selon le mécanisme physiopathologique

Douleur par excès de nociception. — Il existe une stimulation excessive des récepteurs périphériques qui peut être due :

- à des destructions lésionnelles (traumatisme, brûlure, etc.) ;
- à une inflammation ;
- à une ischémie.

Douleur par désafférentation ou neurogène. — Elle provient d'une interruption des voies de la nociception qui peut être due :

- à des lésions du système nerveux périphérique (douleur des amputés, neuropathie périphérique du diabétique et de l'alcoolique, douleurs post-zostériennes) ;
- aux douleurs liées à une compression tumorale, douleurs du sida ;
- à des lésions du SNC (accident vasculaire thalamique, paraplégie, compression, etc.).

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Ces médicaments sont appelés antalgiques ou analgésiques. Les antalgiques calment ou suppriment la douleur due à une pathologie, alors que les analgésiques suppriment la sensibilité à la douleur. Nous utiliserons ici le terme « antalgique ». On peut également utiliser des co-antalgiques pour combattre la douleur.

Classification des antalgiques

Les différents médicaments utilisés dans la thérapeutique de la douleur (et actuellement commercialisés en France) sont classés dans les tableaux 35.1 à 35.5 (Cohen, 2000 ; Vidal, 2007).

Mécanismes d'action

► Antalgiques non opioïdes

Ces antalgiques ont principalement une action périphérique au niveau des lésions tissulaires et ont donc été appelés « périphériques » pour cette raison. Ils agissent en inhibant les cyclooxygénases et donc la synthèse des prostaglandines. Il en résulte une diminution de la sensibilisation des fibres A et C aux médiateurs algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, H^+ , K^+ , etc.).

Toutefois, les antalgiques « périphériques » peuvent aussi avoir une action centrale. Ainsi, le paracétamol agit surtout en inhibant la cyclooxygénase cérébrale. Il diminue donc la production de prostaglandines au niveau du SNC, ce qui permet l'activation des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques.

Le terme d'antalgique « périphérique » doit donc être substitué maintenant par celui d'antalgique non opioïde. Ces dérivés ont une action antalgique limitée par un effet plafond. Certains d'entre eux possèdent également des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

On distingue dans les antalgiques non opioïdes :

- les antalgiques non opioïdes purs : floctafénine et néfopam ;
- les antalgiques antipyrétiques : paracétamol, propacétamol, les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires non stéroïdiens ; salicylés (aspirine, bénylène), dérivés arylcarboxyliques (fénoprophène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène), fénamates (acide ménéfamique) ;

- les antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs préférentiels de COX 2 : nimésulide ;
- les antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs de COX 2 : célécoxib, paracoxib.

► Antalgiques opioïdes

Ces antalgiques ont une action centrale (Chauvin, 1993) :

- action spinale : ils agissent en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau spinal et dépriment la transmission du message nociceptif en inhibant la libération de substance P ;
- action supra spinale : en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau du SNC, ils augmentent le contrôle inhibiteur exercé par les structures supra spinales sur la totalité des neurones nociceptifs.

Ces antalgiques possèdent également une action périphérique. C'est la raison pour laquelle le terme d'antalgique opioïde est préférable à celui d'antalgique central. Ces antalgiques opioïdes se fixent tous sur les récepteurs opiacés, mais avec des affinités variables selon les produits et les différents types de récepteurs.

Les récepteurs mu seraient responsables de l'analgésie spinale et supra spinale, de l'euphorie, de la dépression respiratoire et des phénomènes de dépendance physique. Les récepteurs kappa seraient responsables de l'analgésie spinale, de la sédation et du myosis. Les récepteurs delta seraient responsables de l'analgésie en modulant les effets du récepteur mu. Les récepteurs sigma seraient responsables des dysphories et des hallucinations.

Les ligands opioïdes peuvent être séparés en :

- agonistes : ils vont activer le récepteur mu et entraîner une réponse dose dépendante :
 - agonistes purs de faible activité : dextropropoxyphène, codéine, dihydrocodéine, tramadol,
 - agonistes purs de forte activité : morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone ;
- agonistes antagonistes de forte activité : nalbuphine et buprénorphine. Ils se fixent sur les récepteurs opioïdes et entraînent une activité antalgique, mais ayant une affinité plus forte que celle de la morphine pour ces récepteurs, ils vont donc déplacer cet agoniste et donc diminuer son action. L'activité antalgique de ces produits est caractérisée par un effet plafond ;
- antagonistes : naloxone, naltrexone. Ils permettent de lever l'action des agonistes.

► Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : effet analgésique majeur

► Médicaments n'appartenant pas à la classe des antalgiques mais utilisés dans les douleurs neurogènes

Ces médicaments peuvent, seuls ou associés, diminuer la douleur. Il s'agit des antidépresseurs tricycliques ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, d'anticonvulsifs. Certains possèdent une AMM pour leurs propriétés antalgiques.

Tableau 35.1. Antalgiques non opioïdes non associés.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Antalgiques purs			
floctafénine	<i>Idarac</i>	Comprimé	200 mg
néfopam	<i>Acupan</i>	Sol. inj. IM/IV	20 mg/2 mL
Antalgiques antipyrétiques			
paracétamol	<i>Claradol</i>	Comprimé	500 mg
	<i>Dafalgan</i>	Gélule, comprimé	500 mg, 1 000 mg
		Suppositoire	600 mg
	<i>Dolitabs</i>	Cp orodispersible	500 mg
	<i>Doliprane</i>	Sachet	100, 150, 200, 300, 500, 1 000 mg
		Comprimé, comprimé eff., gélule	500, 1 000 mg
		Suppositoire	100, 150, 200, 300, 1 000 mg
		Suspension buvable (sans sucre)	2,4 %
	<i>Dolko</i>	Comprimé, Sachet	500, 1 000 mg
		Sol. buvable	60 mg/2 mL
		Suppositoire	80, 170 mg
	<i>Efféalgan</i>	Comprimé eff., comprimé	500, 1 000 mg
		Sachet eff.	80, 150, 250 mg
		Solution buvable	3 %
		Suppositoire	80, 150, 300 mg
	<i>Expandox</i>	Comprimé	500 mg
	<i>Fébrectol</i>	Suppositoire	150, 300, 600 mg
	<i>Géluprane</i>	Gélule	500 mg
	<i>Panadol</i>	Comprimé	500 mg
	<i>Paralyoc</i>	Lyophilisat oral	250, 500 mg
	<i>Perfalgan</i>	Lyophilisat oral	500 et 1 000 mg (10 mg/mL)
propacétamol	<i>Propacétamol MERCK</i>	Sol. inj. IM/IV	1000, 2 000 mg
Antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens			
acide acétylsalicylique	<i>Alka-Seltzer</i>	Comprimé eff.	324 mg
	<i>Aspégic</i>	Sachet	100, 250, 500, 1 000 mg
		Sol. inj. IM/IV	500, 1 000 mg
	<i>Aspirine pH8</i>	Comprimé gastro-résistant	500 mg
	<i>Aspirine Protect</i>	Comprimé	300 mg
	<i>Aspirine du Rhône</i>	Comprimé, comprimé à croquer	500 mg
	<i>Aspirine UPSA</i>	Comprimé eff.	500, 1 000 mg
		Gélule	325 mg
	<i>Aspirisucree</i>	Comprimé à croquer	400 mg
	<i>Aspro</i>	Comprimé, comprimé eff.	500 mg
		Comprimé	320 mg
	<i>Catalgine</i>	Sachet	100, 250, 500, 1 000 mg
	<i>Claragine</i>	Comprimé eff.	500 mg
bénorilate	<i>Salipran</i>	Sachet	2 000 mg
fénoprophène	<i>Nalgésic</i>	Comprimé	300 mg

Tableau 35.1. Antalgiques non opioïdes non associés. (Suite)

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (Suite)			
ibuprofène	<i>Advil</i>	Comprimé Suspension buvable	100, 200, 400 mg 20 mg/mL
	<i>Anadvil</i>	Comprimé	200 mg
	<i>Antarène</i>	Comprimé Suspension buvable	100, 200, 400 mg 20 mg/mL
	<i>Brufen</i>	Comprimé	400 mg
	<i>Hémagène Tailleux</i>	Comprimé	200 mg
	<i>Intralgis</i>	Comprimé, comp eff.	200 mg
	<i>Nuréflex</i>	Comprimé, sachet Gélule LP Susp. buvable	200, 400 mg 300 mg 20 mg/mL
	<i>Nurofen</i>	Comprimé, capsule	200 mg
	<i>Solufen Gé</i>	Gélule	200 mg
	<i>Upfen</i>	Comprimé, comprimé eff.	200 mg
kétoprofène	<i>Profénid</i>	Sol. inj. IM/IV Comprimé Gélule Comp LP, gélule LP	100 mg 100 mg 50 mg 200 mg
	<i>Topféna</i>	Gélule LP	100, 200 mg
	<i>Toprec</i>	Comprimé Sirop	25 mg 1 mg/mL
acide méfénamique	<i>Ponstyl</i>	Gélule	250 mg
naproxène	<i>Alève</i>	Comprimé	220 mg
Antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs préférentiels de COX2			
nimésulide	<i>Nexen</i>	Comprimé Granulés	100 mg
Antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs de COX2			
célecoxib	<i>Celebrex</i>	Comprimé Granulés	100, 200 mg
parécoxib	<i>Dynastat</i>	Sol inj	20, 40 mg

Tableau 35.2. Antalgiques opioïdes faibles.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Codéine et dérivés			
dihydrocodéine	<i>Dicodin LP</i>	Comprimé	60 mg
codéine	<i>Codenfan</i>	Sirop	1 mg/mL
codéine associée	Algisédal	Comprimé	codéine 25 mg + paracétamol 400 mg
	Claradol Codéine	Comprimé	codéine 20 mg + paracétamol 500 mg
	Codoliprane	Comprimé	codéine 20 mg + paracétamol 400 mg
	Dafalgan Codéine	Comprimé	codéine 30 mg + paracétamol 500 mg
	Efféalgan Codéine	Comprimé eff.	codéine 30 mg + paracétamol 500 mg
	Klipal	Comprimé	codéine 50 mg + paracétamol 600 mg codéine 25 mg + paracétamol 300 mg
	Lindilane	Comprimé	codéine 25 mg + paracétamol 400 mg
	Migralgine	Gélule Solution buvable	codéine 20 mg + caféine 62,5 mg + paracétamol 400 mg codéine 19,5 mg/c à s + caféine 62,25 mg/c à s + paracétamol 400, 5 mg/c à s
	Prontalgine	Comprimé	codéine 20 mg + caféine 50 mg + paracétamol 400 mg
Dextropropoxyphène			
Dextropropoxyphène associé	<i>Di-Antalvic</i>	Gélule	dextropropoxyphène : 30 mg + paracétamol : 400 mg
	<i>Di-Dolko Gé</i>	Gélule	dextropropoxyphène : 30 mg + paracétamol : 400 mg
	<i>Dioalgo Gé</i>	Gélule	dextropropoxyphène : 30 mg + paracétamol : 400 mg
	<i>Propofan</i>	Comprimé	dextropropoxyphène : 27 mg + caféine : 30 mg + paracétamol : 400 mg
Tramadol			
tramadol	<i>Biodalgic</i>	Comprimé eff.	50 mg
	<i>Contramal</i>	Gélule	50 mg
		Solution buvable Injectable IV	100 mg/mL 100 mg/2 mL
	<i>Contramal LP</i>	Comprimé LP	100, 150, 200 mg
	<i>Topalgic</i>	Gélule	50 mg
		Solution buvable Injectable IV	100 mg/mL 100 mg
	<i>Topalgic LP</i>	Comprimé	100,150 et 200 mg
	<i>Zamudol, Contramal, Topalgic</i>	Injectable IV	100 mg/2 mL
tramadol associé	<i>Zamudol LP</i>	Gélule LP	50, 100, 150, 200 mg
	<i>Zumalgic Gé</i>	Comprimé eff.	50 mg, 100 mg
	<i>Ixprim, Zaldiar</i>	Comprimé	tramadol : 37,5 mg + paracétamol 325 mg

Tableau 35.3. Antalgiques opioïdes forts.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Agonistes purs			
fentanyl	<i>Durogésic</i>	Dispositif transdermique	12, 25, 50, 75 et 100 µg/h
fentanyl	<i>Actiq</i>	Comprimé buccal	200, 400, 600, 800, 1 000, 1 200, 1 400, 1 600 µg
hydromorphone	<i>Sophidone LP</i>	Gélule LP	4, 8, 16, 24 mg
morphine orale	<i>Actiskénan</i>	Gélule	5, 10, 20, 30 mg
	<i>Kapanol LP</i>	Gélule	20, 50, 100 mg
	<i>Morphine Aguettant</i>	Solution buvable	150 mg/30 mL
	<i>Moscontin LP</i>	Comprimé	10, 30, 60, 100, 200 mg
	<i>Sévrédol</i>	Comprimé	10, 20 mg
	<i>Skénan LP</i>	Gélule	10, 30, 60, 100, 200 mg
morphine injectable	<i>Morphine Aguettant</i>	Sol. inj. sous-cutanée, IM, IV	10, 20, 40 mg/mL
	<i>Morphine Cooper</i>	Sol. Inj. SC, IM, IV	20 mg/2 mL
	<i>Morphine Lavoisier</i>	Sol. inj. sans conservateur	10, 20 mg/mL 50, 100 mg/5 mL
	<i>Morphine Méram</i>	Sol. inj. sous-cutanée, IM, IV	10, 20 mg/mL
	<i>Morphine Renaudin</i>	Sol. Inj. SC, IM, IV	1, 10 mg/mL, 50, 100 mg/5 mL
péthidine	<i>Péthidine Renaudin</i>	Sol. Inj. IM/IV	100 mg/2 mL
oxycodone	<i>Oxynorm</i>	Gélule	5, 10, 20 mg
	<i>Oxicontin LP</i>	Comprimé	10, 20, 40, 80 mg
buprénorphine	<i>Temgésic</i>	Comprimé sublingual Sol. inj.	0,2 mg 0,3 mg/mL
nalbuphine	<i>Nalbuphine générique</i>	Sol. inj. sous-cutanée, IM/IV	20 mg/2 mL

Tableau 35.4. Protoxyde d'azote.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
oxygène + protoxyde d'azote	<i>Kalinox</i> <i>Medimix</i>	Inhalation	2, 5, 15, 20 L

Tableau 35.5. Médicaments n'appartenant à la classe des antalgiques mais utilisés dans les douleurs neurogènes.

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Antidépresseurs			
amitriptyline	<i>Laroxyl</i>	Comprimé Solution buvable Sol. inj. IM/IV	25, 50 mg 40 mg/mL 50 mg/2 mL
imipramine	<i>Tofranil</i>	Comprimé	25 mg
Anticonvulsivants			
carbamazépine	<i>Tégrétol</i>	Comprimé Comprimé LP Susp. buvable	200 mg 200 et 400 mg 20 mg/mL
phénytoïne	<i>dihydan</i>	Comprimé	100 mg
gabapentine	<i>neurontin</i>	Comprimé Gélule	600, 800 mg 100, 300, 400 mg

Tableau 35.5. Médicaments n'appartenant à la classe des antalgiques mais utilisés dans les douleurs neurogènes. (Suite)

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
<i>Neuroleptiques</i>			
tiapride	Tiapridal	Comprimé Sol inj	100 mg 100 mg/2 mL

Structure des antalgiques

Voir figure 35.1.

Pharmacocinétique

(Serrie, 1994)

► Antalgiques non opioïdes

• Paracétamol

Résorption. — *Per os* et par voie rectale, la résorption est rapide (pic obtenu entre 30 et 90 min après la prise) et forte (biodisponibilité supérieure à 80 %). Elle est diminuée par la prise d'aliments et par la position allongée. Le paracétamol peut être maintenant utilisé par voie injectable (*Perfalgan*). Le propacétamol soluble peut être utilisé par voie parentérale. C'est un précurseur du paracétamol qui est rapidement hydrolysé par les estérases plasmiques en paracétamol. La pharmacocinétique est ensuite identique à celle du paracétamol.

Distribution. — Très faible liaison protéique plasmatique et donc pas d'interférence avec les anticoagulants oraux à la différence des salicylés. Volume de distribution de 0,9 L/kg.

Métabolisation. — Forte biotransformation hépatique en dérivés glyco- et sulfoconjugués inactifs. En cas d'intoxication, la N-acétyl p-benzoquinone-imine, métabolite toxique est formée en grande quantité et sature les capacités de fixation du glutathion réduit. Ce métabolite se fixe alors sur les macromolécules de la cellule hépatique et entraîne une nécrose hépatique. L'antidote est la N-acétylcystéine (*Fluimucil inj*).

Élimination. — 90 % d'élimination sous forme de métabolites inactifs en 24 h et temps de demi-vie plasmatique rapide (2 h) qui augmente en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

• Aspirine

Résorption. — La résorption par voie orale a lieu dans l'estomac et dans la partie terminale de l'intestin grêle. Sa vitesse varie selon la forme galénique :

- forme soluble (acétylsalicylate de lysine) : pic plasmatique en 15 min ;
- forme orale effervescente : pic plasmatique en 20 min ;
- forme orale simple (comprimé) : pic plasmatique en 2 à 4 h.

Distribution. — Fixation importante (80 à 95 %) sur les protéines plasmatiques entraînant de nombreuses interac-

tions médicamenteuses. Volume de distribution très faible (0,16 L/kg).

Métabolisation. — Les estérases plasmiques hépatiques et érythrocytaires hydrolysent rapidement l'aspirine en acide salicylique actif.

Élimination. — Principalement urinaire sous forme de métabolites conjugués. Le temps de demi-vie plasmatique est compris entre 3 et 5 heures pour l'acide salicylique. Il est compris entre 15 et 30 min pour l'aspirine. La clairance plasmatique totale augmente si le pH urinaire augmente.

• Dérivés arylcarboxyliques

Ce sont des acides faibles lipophiles qui possèdent le même profil pharmacocinétique (sauf pour l'élimination).

Résorption. — Biodisponibilité forte.

Distribution. — Forte liaison protéique plasmatique (60 à 95 %) et faible volume de distribution (0,1 L/kg).

Métabolisation. — Hépatique.

Élimination. — Rénale, la rapidité est variable selon les produits.

• Célécoxib

Résorption. — Biodisponibilité forte par voie orale.

Distribution. — Forte liaison aux protéines plasmatiques (85-97 %).

Métabolisation. — Hépatique.

Élimination. — Rénale, demi-vie comprise entre 12 et 17 heures.

► Antalgiques opioïdes de faible activité

• Codéine

Résorption. — Par voie orale, 70 % de résorption au niveau intestinal. Cette résorption est rapide, le pic plasmatique est obtenu au bout d'une heure.

Distribution. — Faible fixation aux protéines plasmatiques.

Métabolisation. — Rapide au niveau hépatique en dérivés glycuronoconjugués et en morphine. La codéine qui a une très faible activité sur les récepteurs mu doit ses propriétés antalgiques à sa transformation en morphine. Cependant, cette voie métabolique est perturbée chez 10 % des sujets, ce qui explique les variations interindividuelles observées avec ce composé.

Élimination. — La demi-vie plasmatique varie entre 2,5 et 3 h ; sa durée d'action antalgique est de 4 à 6 h.

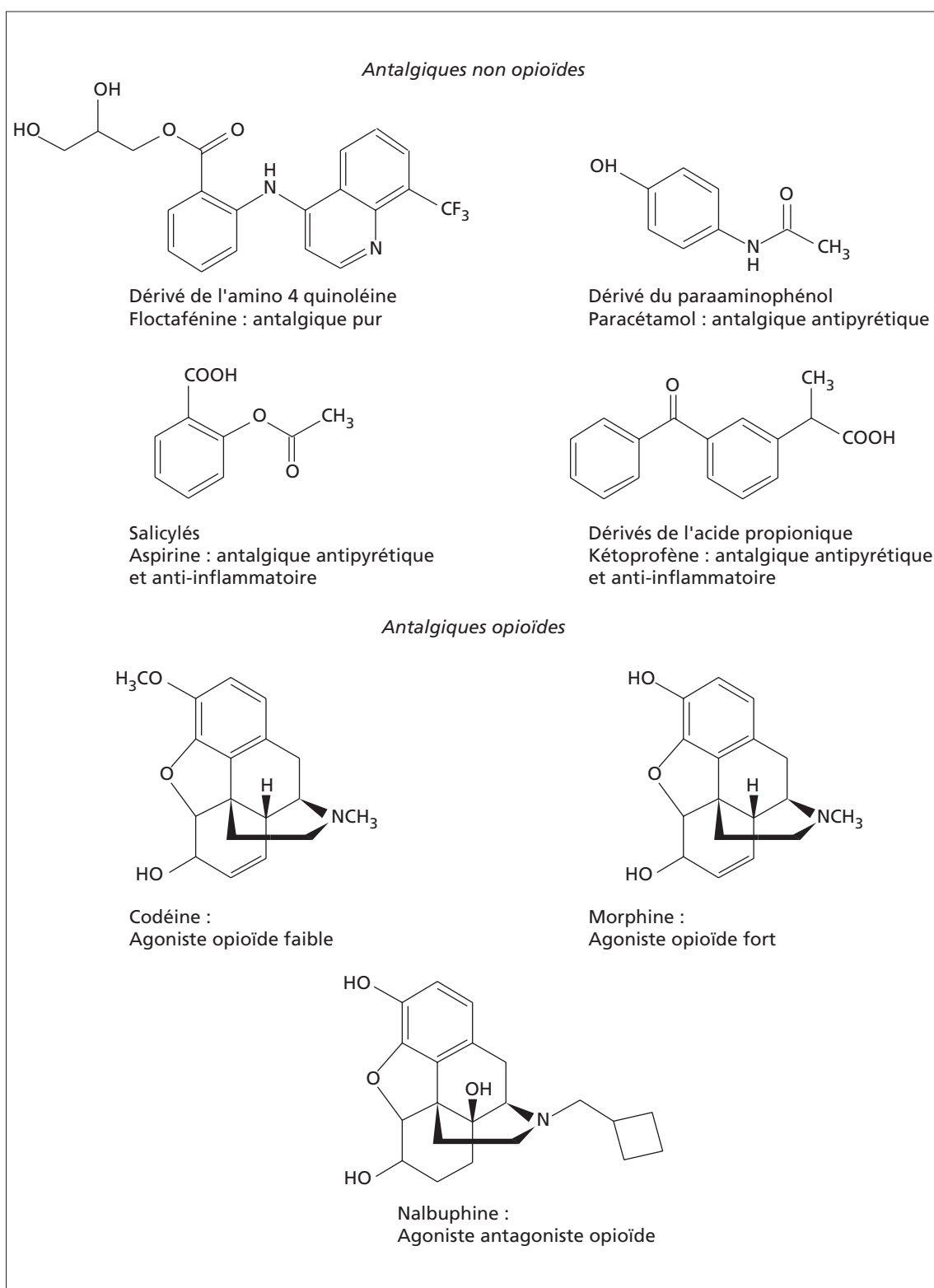


Figure 35.1. Structure des antalgiques.

• Dextropropoxyphène

Résorption. — Par voie orale, la résorption est rapide (pic sérique atteint entre 1 et 2 heures).

Distribution. — La liaison protéique plasmatique est de 70 %.

Métabolisation. — Le dextropropoxyphène est dégradé au niveau hépatique en norpropoxyphène peu antalgique, mais hépatotoxique. Ce métabolite toxique peut s'accumuler (temps de demi-vie d'élimination plasmatique très lent, entre 6 et 22 h).

Élimination. — Temps de demi-vie d'élimination plasmatique très variable, selon les sujets entre 3 et 15 h.

• Tramadol

Résorption. — Forte (90 %) et rapide; pic plasmatique obtenu en 2 heures par voie orale.

Distribution. — Faible liaison protéique plasmatique.

Métabolisation. — Hépatique par déméthylation. Il existe de grandes variations interindividuelles dans la formation du O-desméthyltramadol, métabolite plus puissant que la molécule mère.

Élimination. — Urinaire, à 70 % sous forme métabolisée. Le temps de demi-vie du tramadol et du O-desméthyltramadol est égal à 8 h.

► Antalgiques opioïdes de forte activité
(Chauvin, 1993)

• Fentanyl

Résorption. — Par voie transdermique (*Durogésic*), il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique comme par voie orale. La libération du principe actif est progressive sur 72 h, ce qui permet l'utilisation d'un dispositif tous les trois jours. Par cette voie, le *lag time* est égal à 2 heures et la concentration plasmatique maximale est obtenue au bout de 24 h, ce qui nécessite l'adjonction d'un second antalgique lors de la première pose du dispositif. L'intensité de résorption cutanée est très variable (plus ou moins 50 %), selon l'épaisseur de la peau, sa température, les conditions de pose (peau sèche ou humide, rasée ou non, etc.). Par voie orale transmuqueuse (*Actiq*), la durée de la dissolution totale du comprimé est de 15 min, le délai d'action antalgique est rapide (5 min).

Métabolisation. — Elle est hépatique et diminue beaucoup chez l'insuffisant hépatique et chez le sujet âgé.

Élimination. — Le temps de demi-vie apparent d'élimination plasmatique après retrait du dispositif transdermique est égal à 12 h, ce qui limite l'apparition du syndrome de sevrage. Par voie IV, le temps de demi-vie d'élimination plasmatique varie entre 3 et 4 h. Par voie transmuqueuse (*Actiq*), l'élimination est rapide avec une durée d'action antalgique de 2 à 4 heures.

• Hydromorphone

Résorption. — Par voie orale, la résorption se situe au niveau gastro-intestinal avec une élimination présystémique résultant en une biodisponibilité de l'ordre de 36 %.

Distribution. — Sa liaison aux protéines plasmatiques est très faible, de l'ordre de 8 %.

Métabolisme. — Elle subit un métabolisme hépatique en hydromorphone-3-glucuronide, dihydroisomorphine et dihydromorphine.

Élimination. — L'élimination se fait dans les urines principalement en hydromorphone-3-glucuronide. Sa demi-vie d'élimination est de 2,5 heures; sa durée d'action antalgique est de 8 à 12 heures.

• Morphine

Résorption. — Par voie orale, la biodisponibilité est très variable (de 10 à 50 %), en raison d'un fort métabolisme par premier passage hépatique. Les formes à libération prolongée à base de sulfate de morphine entraînent un pic variable obtenu au bout de 2 à 8 h, selon les spécialités commercialisées. La libération de la morphine est soit continue sur 12 h (*Moscontin LP*, *Skénan LP*), soit sur 24 h (*Kapanol LP*), ce qui permet soit une administration biquotidienne (*Moscontin LP*, *Skénan LP*), soit quotidienne (*Kapanol LP*).

Par voie IM et sous-cutanée, la résorption est complète.

Distribution. — La liaison aux protéines plasmatiques varie de 30 à 40 %.

Métabolisation. — La morphine est fortement métabolisée au niveau hépatique en morphine 3-glucuronide inactif, en morphine 6-glucuronide et normorphine actifs.

Élimination. — La morphine 6-glucuronide peut s'accumuler chez l'insuffisant rénal et entraîner une dépression respiratoire. Chez l'insuffisant hépatique, il convient également de diminuer les doses, en raison du déficit du catabolisme de la morphine.

Les formes orales à libération immédiate (*Actiskénan*, *Sévrédol*, *Sévrédol solution buvable*) ont une demi-vie d'élimination courte de 4 heures correspondant à leur durée d'action antalgique.

Le temps de demi-vie plasmatique de la morphine par voies IV, IM, sous-cutanée, varie de 2 à 6 h, ce qui oblige à des administrations répétées (4 à 6/j) ou à l'utilisation d'administration continue par pompe.

• Oxycodone

Résorption. — Elle est rapide (30 à 60 min) pour la forme à libération immédiate (*Oxynorm*) et plus lente (2 à 3 heures) pour la forme LP (*Oxycontin LP*).

Élimination. — La durée d'action antalgique est de 3 à 5 heures pour *Oxynorm*, elle est de 12 heures pour *Oxycontin LP*.

► Agonistes antagonistes de forte activité

• **Buprénorphine**

Résorption. — Par voie orale, la buprénorphine n'est pratiquement pas résorbée, en raison d'un fort effet de premier passage hépatique. Il faut donc l'utiliser par voie sublinguale sans croquer, ni avaler le comprimé. Par cette dernière voie, la biodisponibilité est variable de 50 à 70 %, avec un pic plasmatique obtenu au bout de 2 à 3 h. Par voie IM, le pic est obtenu au bout de 1 à 1,5 heure.

Distribution. — La fixation aux protéines plasmatiques est forte (96 %).

Métabolisation. — Forte métabolisation hépatique.

Élimination. — Elle est presque entièrement biliaire, 70 % de la dose est éliminée dans les selles. La durée d'action est de 6 à 8 h pour la voie IM/IV et de 8 à 12 h pour la voie sublinguale.

► Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote

Résorption. — Très rapide, l'effet analgésique apparaît au bout de 3 min.

Élimination. — Très rapide, l'effet disparaît dans les minutes qui suivent l'inhalation, le mélange est éliminé sous forme inchangée par voie pulmonaire.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Les critères de choix d'un antalgique efficace dépendront de la nature de la douleur et de l'intensité de la douleur.

DOULEURS NEUROGÈNES

Les douleurs de désafférentation ou neurogènes sont traitées principalement par :

- les antidépresseurs tricycliques pour les douleurs permanentes (amitriptyline, clomipramine, imipramine), à dose inférieure à la posologie antidépressive ;

- les anticonvulsivants (clonazépan et carbamazépine pour les douleurs fulgurantes, gabapentine pour les douleurs fulgurantes et permanentes) ;
- les neuroleptiques (tiapride) ;
- la neurostimulation ;
- éventuellement par les anesthésiques locaux.

Ainsi, par exemple :

Dans les neuropathies périphériques du diabétique. — Les antidépresseurs tricycliques de première génération (amitriptyline, imipramine) ont une efficacité identique (Max, 1992). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne semblent pas actifs dans cette pathologie. On peut également utiliser la lidocaïne par voie IV.

Dans les névralgies post-zostériennes. — Les antidépresseurs tricycliques sont également efficaces (Watson, 1995 ; Watson, 1998). La gabapentine possède une AMM dans le traitement des douleurs zostériennes. La lidocaïne peut aussi être utilisée. En revanche, les antalgiques non opioïdes ne sont pas efficaces à long terme.

Dans la névralgie du trijumeau. — La carbamazépine constitue le traitement de référence (Taylor, 1981) et le baclofène est utilisé en 2^e intention (Steardo, 1984). D'autres anticonvulsivants, comme la phénytoïne, le clonazépan, le valproate de sodium seront prescrits en cas d'échec (Sweet, 1986).

Dans les douleurs neurogènes post-traumatiques. — Le fond douloureux est traité par les antidépresseurs tricycliques, les phénomènes paroxystiques par la carbamazépine et le baclofène.

DOULEURS PAR EXCÈS DE NOCICEPTION

Ces douleurs répondent aux antalgiques non opioïdes et/ou aux opioïdes. Les anesthésiques locaux, le protoxyde d'azote peuvent être utilisés notamment dans les douleurs aiguës. Dans ce type de douleur, selon l'intensité de la douleur, la stratégie suivra les paliers proposés par l'OMS (tableau 35.6, OMS, 1986).

Tableau 35.6. Paliers de l'OMS dans le traitement de la douleur selon l'intensité.

Paliers	Intensité	Critères de choix thérapeutiques
I	faible	Antalgique non opioïde de niveau I (paracétamol, salicylés, AINS, floctafénine, néfopam) associé éventuellement à des adjuvants non antalgiques
II	faible à moyenne	Antalgique opioïde d'action faible (niveau II : codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène, tramadol) avec antalgique non opioïde de palier I et éventuellement des adjuvants (lorsque les médicaments du palier I ne sont plus efficaces)
II bis	moyenne	Opioïdes agonistes antagonistes (buprénorphine, nalbuphine)
III	forte	Antalgique opioïde fort (morphine par voie orale) associé éventuellement à des antalgiques non opioïdes et à des adjuvants (lorsque les médicaments du palier II ne sont plus efficaces)
III bis	forte	Morphine par voie SC ou IV
III ter	forte	Morphine par voie périurale, intrathécale, intracérébro-ventriculaire

Dans les douleurs postopératoires. — Une conférence de consensus en définit la stratégie (Anonyme, 1999). Lors d'une analgésie par voie générale, l'administration systématique suivant un protocole préétabli est préférée à une administration à la demande.

Les antalgiques non opioïdes sont recommandés chez les patients subissant une chirurgie de surface peu douloureuse ou lorsqu'une autre technique ne peut être réalisée. Le paracétamol est efficace sur les douleurs d'intensité faible à moyenne. Les AINS sont recommandés après chirurgie à forte composante inflammatoire (chirurgie de surface, dentaire, ORL, orthopédique). L'aspirine ne doit pas être utilisée dans le cadre de la douleur postopératoire en raison des risques hémorragiques.

Concernant les antalgiques morphiniques, la morphine reste l'antalgique opioïde de référence pour l'analgésie postopératoire chez l'adulte et en pédiatrie. La codéine est souvent utilisée en association avec le paracétamol pour contrôler les douleurs postopératoires modérées. L'utilisation du dextropropoxyphène ainsi que le bénéfice des agonistes partiels ou agonistes antagonistes de type nalbuphine ou buprénorphine par rapport à la morphine ne sont pas documentés dans le cadre de la douleur postopératoire.

Dans les soins de pansement et dans les situations où la sensation de douleur est de courte durée. — Le protoxyde d'azote utilisé en mélange 50/50 avec l'oxygène (*Kalinox*) procure un effet antalgique rapide et réversible dès l'arrêt de son administration.

Dans les douleurs chez le brûlé. — On utilise préférentiellement les opioïdes pour les douleurs continues. Pour les douleurs dues aux actes thérapeutiques, un traitement anesthésique pendant la phase de débridement et de pansement peut être utilisé (protoxyde d'azote avec ou sans kétamine).

DOULEURS MIXTES NEUROGÈNES ET PAR EXCÈS DE NOCICEPTION

Dans certaines pathologies, les 2 types de douleurs se rencontrent simultanément ou successivement, ce qui rend les traitements difficiles.

Par exemple :

Dans le cancer. — Dans le cas d'une douleur par excès de nociception, un traitement antalgique est mis en place en appliquant les recommandations OMS par paliers, consistant à ne pas remplacer par un autre médicament de la même classe un antalgique qui devient inefficace mais plutôt à prescrire un antalgique plus actif de niveau supérieur (OMS, 1990). Dans le cadre de douleurs par désafférentation, les psychotropes et les corticoïdes sont utilisés. L'amitriptyline et l'imipramine possèdent une indication officielle dans les algies sévères ou rebelles en cancérologie. Les neuroleptiques (lévomépromazine, halopéridol, tiapride) sont également utiles. L'efficacité des diphosphonates dans la réduction des douleurs osseuses liées aux métastases osseuses et aux compres-

sions médullaires a été démontrée lors d'études cliniques (Hultborn, 1999).

Dans le sida. — Les douleurs par excès de nociception sont traitées par les antalgiques en respectant les paliers de l'OMS. De nombreuses affections (mycosiques, virales, bactériennes) surviennent au niveau buccal, digestif, proctologique et vont entraîner aussi des douleurs par excès de nociception. Elles seront alors traitées sur le plan étiologique. Les douleurs neurogènes seront prises en charge par les antiépileptiques de préférence pour les douleurs fulgurantes, par les antidépresseurs tricycliques pour les douleurs neurogènes de type permanent.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

(Fiches de transparence, 1999)

Les règles suivantes doivent être respectées :

- la douleur chronique sera anticipée par un traitement régulier et préventif. L'utilisation d'un traitement à la demande (interdoses) sera utile en cas de réapparition de la douleur. Il faudra dans ce cas revoir la posologie du traitement de fond ;
- pour la douleur aiguë, le rythme d'administration pourra se faire en fonction des besoins. Mais en cas de douleur prévisible, par exemple en cas d'examen douloureux, il sera préférable d'agir de manière préventive, avec un ajout éventuel de médicaments antalgiques (par exemple avec une morphine d'action rapide) si la douleur n'est pas suffisamment maîtrisée ;
- l'augmentation des doses sera faite de telle façon à maintenir la conscience du sujet, tout en maintenant un état indolore.

► Antalgiques non opioïdes

Le rythme d'administration dépend de la pharmacocinétique des produits. Pour la plupart des antalgiques non opioïdes, il est de 4 à 6 prises par jour à horaire fixe (aspirine, paracétamol, ibuprofène, kétoprofène, diclofénac). Pour certains d'entre eux (naproxène, piroxicam, par exemple), qui possèdent une durée d'action plus longue, le rythme d'administration peut être de 2 prises par jour. Dans ce dernier cas, on peut être amené à doubler la dose de la première prise pour obtenir plus rapidement l'état d'équilibre.

• Aspirine

Pour l'aspirine, par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1 000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 6 000 mg par exemple en cas d'affection rhumatismale. La dose sera réduite de 50 %

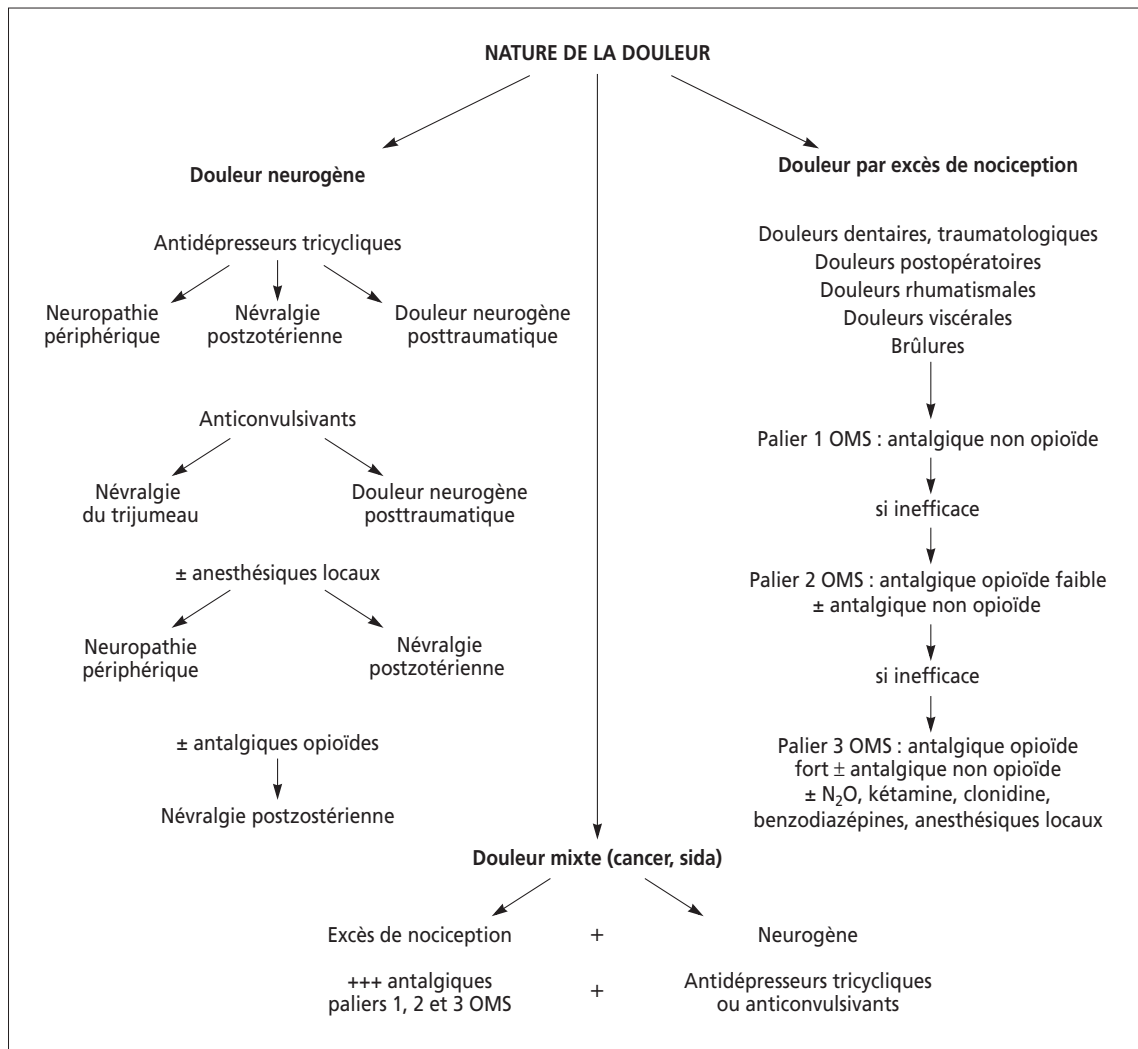


Figure 35.2. Critères de choix thérapeutique dans le traitement de la douleur en fonction de la pathologie.

chez le sujet âgé, de même pour les AINS. Les hémorragies digestives, ulcères, perforations peuvent apparaître sans antécédents et sans signes avant-coureurs. Les AINS seront pris de préférence au cours du repas pour limiter les toxicités digestives.

L'aspirine est administrée per os chez l'enfant de plus de 1 mois à la posologie de 25 à 50 mg/kg/j à répartir en 3 à 4 prises.

Chez l'enfant de moins de 1 mois, la posologie orale de l'aspirine est comprise entre 5 et 25 mg/kg/j. Par voie injectable IV ou IM, l'aspirine peut être utilisée à partir de l'âge de 6 ans à une dose journalière comprise entre 10 et 25 mg/kg.

• Paracétamol

Par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1 000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maxi-

male de 4 000 mg. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, il faudra espacer les prises.

Chez l'enfant, le paracétamol est l'antalgique non opioïde le plus sûr. Il est utilisable à la posologie de 60 mg/kg/j, à répartir en 4 prises orales ou rectales.

• Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS seront utilisés dans les douleurs osseuses. Il faut cependant tenir compte d'un effet plafond au-dessus duquel une augmentation de la dose n'entraînera pas d'augmentation de l'effet mais une augmentation des effets indésirables. Le paracétamol ne possédant pas d'effets anti-inflammatoires ne doit pas être utilisé en première intention dans les douleurs osseuses. La réponse antalgique après administration des AINS est très variable d'un patient à un autre, on peut donc être amené à substituer un AINS par un autre en cas d'inefficacité.

Les AINS utilisables chez l'enfant sont principalement : le morniflumate (*Nifluril*) sous forme de suppositoire à la posologie de 1/2 suppositoire 2 fois par jour dès 6 mois ;

- l'acide tiaprofénique, PO à la posologie de 10 mg/kg/j en 3 prises chez l'enfant de plus de 20 kg ;
- le diclofénac, PO, à la posologie de 2 à 3 mg/kg/j en 2 à 3 prises chez l'enfant de plus de 17 kg ;
- l'ibuprofène, PO, à la posologie de 20 à 30 mg/kg/j dès 3 mois.

► Antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë

Chez l'adulte, la dose de charge pour la morphine en cas de douleur aiguë postopératoire est égale à 0,15 mg/kg en sous-cutanée et en IV. La dose d'entretien est comprise entre 0,1 mg/kg et 0,2 mg/kg toutes les 3 ou 4 h en sous-cutané. Par voie IV, la dose d'entretien en postopératoire est en général comprise entre 0,01 et 0,04 mg/kg/h. Cependant, ces doses antalgiques pour la morphine sont très variables d'un patient à l'autre pour le même type de douleurs postopératoires (intervention chirurgicale de même nature, par exemple). L'analgésie contrôlée par le patient (PCA) qui est basée sur la participation du sujet à son propre traitement permet à celui-ci, tout en recevant un protocole standard d'administration de morphine, de s'auto-administrer des bolus de morphine dans une limite autorisée par le médecin.

La morphine est utilisée par voie périurale à la dose de 2 à 6 mg toutes les 12 ou 24 h et par voie intrathécale à la dose de 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 ou 24 h. Par voie périurale, des anesthésiques locaux comme la bupivacaïne entraînent une synergie d'effet antalgique par blocage des sensations nociceptives au niveau axonal et médullaire. Cette association permet de soulager les douleurs qui répondent mal aux opioïdes utilisés seuls. L'anesthésie locorégionale utilise également des anesthésiques locaux en association avec des opioïdes en période peropératoire. Cette méthodologie permet de prolonger l'effet antalgique au-delà de la période opératoire ce qui permet de prendre le relais du traitement antalgique directement par la voie orale. On utilise ce type de traitement locorégional lorsque la douleur est localisée à un territoire peu étendu, ou lorsque l'antalgique opioïde est insuffisant par voie systémique, ou encore si les effets indésirables de l'antalgique sont trop importants. La dose maximale par prise varie de 3,5 mg/kg pour la bupivacaïne à 7 mg/kg pour la lidocaïne pour les solutions adrénalinées. Si la solution ne contient pas d'adrénaline, le risque de diffusion vasculaire est plus grand (avec risque de toxicité neurologique et cardio-vasculaire). Il faut alors réduire les posologies d'anesthésique local de 50 %. Les posologies de morphine doivent être réduites de 50 % chez le sujet âgé.

► Antalgiques opioïdes dans la douleur chronique

• Opioïdes faibles

(Anonyme, 1997a)

La codéine est utilisée à la posologie de 20 à 30 mg toutes les 4 à 6 h par voie orale ou rectale, souvent en association avec le paracétamol (400 à 500 mg). La dose maximale théorique de codéine est égale à 120 mg par jour, mais en

réalité la posologie limitante est celle du paracétamol qui lui est associé. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), la présence du paracétamol impose d'espacer les prises de 8 h. La dihydrocodéine est prescrite à la posologie de 60 mg toutes les 12 h par voie orale. La dihydrocodéine sous forme LP doit être administrée 2 fois par jour.

Le dextropropoxyphène associé au paracétamol (400 mg) est utilisé à la dose orale de 30 mg, 4 à 6 fois par jour. Il est conseillé d'effectuer cette prise orale au cours du repas. En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), les prises doivent être espacées de 8 h. Le dextropropoxyphène peut être associé à la caféine. Dans ce cas, il faut éviter l'administration en fin d'après-midi.

Le tramadol doit être utilisé à la posologie de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400 mg/j.

Sous forme LP la posologie est de 100 à 200 mg matin et soir.

• Opioïdes agonistes antagonistes

La buprénorphine est administrée par voie sublinguale chez l'adulte à des posologies variant de 0,2 à 0,4 mg toutes les 8 h. Chez l'enfant de 7 à 15 ans, la dose journalière par voie sublinguale est égale à 6 µg/kg.

Cet agoniste antagoniste peut être donné par voie injectable (IM, IV, sous-cutanée) à des posologies de 0,3 à 0,6 mg toutes les 6 à 12 h chez l'adulte. Chez le sujet âgé, les doses sont réduites de 50 %.

Comme pour tous les agonistes antagonistes, il existe un effet plafond pour l'activité analgésique, au-delà duquel l'augmentation de posologie n'entraîne plus d'effet antalgique supplémentaire. Pour la buprénorphine, cet effet plafond apparaît à la dose de 1 mg.

La nalbuphine est utilisée par voie sous-cutanée, IM ou IV chez l'adulte à la dose 10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures. Chez l'enfant de plus de 18 mois, on administre des doses de 0,2 mg/kg toutes les 4 à 6 heures.

• Opioïdes forts chez l'adulte

Chez l'adulte, les voies injectables peuvent être employées pour traiter la douleur chronique.

Morphine

(Anonyme, 1997b)

Par voies sous-cutanée ou IV, la dose initiale de morphine est égale à 0,5 mg/kg/j.

Par voie périurale, la dose de morphine est de 0,1 mg/kg/j et par voie intrathécale, elle est de 5 µg/kg/j, mais ces 2 voies d'administration sont peu utilisées dans le traitement de la douleur chronique.

La voie orale est préférée en raison de la facilité d'administration. Elle permet également au malade de le rendre moins dépendant d'une tierce personne pour la réalisation de son traitement.

Le chlorhydrate de morphine peut être utilisé par voie orale, mais sa faible durée d'action nécessite d'administrer cette substance 6 fois par jour. Cependant pour débiter un traitement, notamment chez la personne âgée, la

possibilité de fractionner la dose est très intéressante si le chlorhydrate de morphine est présenté sous forme de solution buvable. Cette solution buvable permet d'adapter rapidement la posologie.

La dose de départ est de 5 mg de chlorhydrate de morphine per os toutes les 4 h chez la personne âgée. Elle est de 10 mg toutes les 4 h chez l'adulte.

Le passage du chlorhydrate de morphine par voie orale au sulfate de morphine par voie orale sous forme de gélules LP (*Skénan*) ou de comprimés LP (*Moscontin*) peut se faire à doses équianalgésiques : 10 mg de chlorhydrate de morphine par voie orale toutes les 4 h correspondant à 30 mg de sulfate de morphine à libération prolongée toutes les 12 h.

Il existe également une forme galénique de sulfate de morphine à libération prolongée de très longue durée d'action (24 h) (*Kapanol LP*).

Les formes LP de sulfate de morphine permettent une plus grande indépendance du patient vis-à-vis de son traitement (deux administrations par jour pour la forme LP, contre 6 administrations par jour pour la solution buvable).

La solution buvable de chlorhydrate de morphine peut être ajoutée au traitement par sulfate de morphine LP en cas de douleur instable.

Lors du passage de la voie orale à la voie parentérale (sous-cutanée, IV) il est nécessaire de diviser au moins par 2 (en sous-cutané) ou par 3 (en IV) la dose orale journalière.

Des doses supérieures à 1 000 mg de sulfate de morphine par jour sont administrées si la douleur le nécessite. Il n'existe pas de posologie maximale pour la morphine, tant que celle-ci est bien tolérée.

Fentanyl

Le fentanyl peut être utilisé par voie transdermique (*Durogésic*). Cette voie d'administration permet d'allonger la durée d'action du fentanyl (72 h) et limite l'effet de premier passage hépatique. Cinq dosages existent de 12 à 100 µg/h. L'adaptation posologique est faite grâce à l'ajout de morphine sous-cutanée.

Si au bout de 72 h la dose de morphine sous-cutanée ajoutée est supérieure à 60 mg/j, il sera nécessaire d'augmenter la posologie de *Durogésic* de 25 µg/h. Si le sujet est naïf en morphine, la dose de départ est de 25 µg/h. Si le sujet était déjà sous traitement par morphine orale, la dose journalière de *Durogésic* est calculée en divisant la dose de morphine orale par 150.

Hydromorphone

L'hydromorphone n'est disponible en France que sous forme de gélules à libération prolongée. Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine per os.

En raison d'un nombre d'études cliniques insuffisant, l'hydromorphone ne doit être utilisée chez l'enfant de 7 à 15 ans que très exceptionnellement et sous surveillance médicale stricte.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique, les doses doivent être réduites selon les besoins du patient.

En cas d'inefficacité de la dose prescrite, il ne faut pas s'attarder plus de 24-48 heures avec cette posologie. Une augmentation des doses est alors possible tant que les effets indésirables sont contrôlés.

Oxycodone

L'oxycodone sous forme LP peut être utilisée en traitement de fond en 2 prises par jour.

• Opioides forts chez l'enfant

Chez l'enfant, la morphine est l'opioïde de référence. La solution orale de chlorhydrate de morphine est utilisée à une dose de départ comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j à fractionner en 6 prises/j. Si les douleurs sont très intenses, la dose totale peut être augmentée jusqu'à 15 mg/kg/j en surveillant les effets indésirables. Par voie sous-cutanée, la dose de charge est de 0,2 mg/kg/j. On prend ensuite le relais par une perfusion continue de 0,5 mg/kg/j. Cependant, il existe des grandes variations interindividuelles chez l'enfant pour l'activité de la morphine. Les doses seront donc adaptées à chaque cas en fonction de la réponse analgésique et des effets indésirables.

Chez le nourrisson, la morphine est en principe contre-indiquée, mais cette contre-indication est relative. Chez le nouveau-né en particulier, le temps de demi-vie d'élimination plasmatique est très long. Les posologies injectables (IV) sont donc très faibles à raison de 0,02 mg/kg/h. En cas de contre-indication à la morphine (occlusion, transit ralenti), la péthidine peut être utilisée (5 à 10 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 30 mois). Les autres opioïdes forts sont en règle générale contre-indiqués chez l'enfant.

► Autres médicaments

• Antidépresseurs tricycliques

Dans les douleurs neurogènes, la dose journalière de départ chez l'adulte est égale à 25 mg pour l'amitriptyline. Elle est réduite à 10 mg/j pour les sujets âgés. La posologie est augmentée toutes les semaines en fonction des effets indésirables et de l'efficacité antalgique. Quatre semaines sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement. Le suivi des concentrations plasmatiques n'a pas d'intérêt dans le traitement à visée antalgique. Des posologies allant jusqu'à 150 mg/j sont parfois nécessaires. En règle générale, la prise des antidépresseurs tricycliques dans le cadre du traitement antalgique est faite au coucher.

Chez l'enfant, l'amitriptyline est utilisée à une posologie initiale de 0,1 mg/kg/j. Cette posologie peut être augmentée à 0,2 mg/kg/j en une seule prise le soir.

• Anticonvulsivants

Chez l'adulte, la carbamazépine est active dans la névralgie du trijumeau. La posologie initiale est de 100 mg/j. Elle peut être augmentée de 100 mg/j tous les 2 jours jusqu'à la disparition de la douleur ou apparition des effets indésirables. La dose d'entretien varie de 600 à 800 mg/j à répartir en 2 ou 3 prises. Chez l'enfant, la carbamazépine est administrée à la posologie de 10 mg/kg/j.

Dans les douleurs neurogènes, le clonazépam est utilisé par voie orale à la posologie de 0,1 mg/kg/j, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans.

Le baclofène est actif dans les douleurs associées aux contractions spastiques d'origine médullaire (20 à 75 mg/j).

• Corticoïdes

Dans les douleurs neurogènes, la dexaméthasone est proposée à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j. La méthylprednisolone, utilisée à la posologie de 1 mg/kg 2 à 3 fois/j, peut s'avérer active dans les douleurs osseuses et les céphalées métastatiques.

Adaptation posologique

L'adaptation posologique par la mesure des concentrations plasmatiques n'a pas d'utilité pour les antalgiques. L'ajustement des doses se fait en fonction de l'efficacité du traitement antalgique et en fonction de l'apparition clinique des effets indésirables.

► Méthodes d'évaluation de la douleur chez l'adulte

Il existe 2 types d'évaluation (Serrie, 1994) :

- évaluation quantitative, basée sur l'intensité de la douleur ;
- évaluation qualitative, basée sur les différentes composantes de la douleur (somatique, psychique, sociale, culturelle, etc.).

On peut utiliser de nombreuses méthodes d'évaluation qui se complètent mutuellement.

• Évaluation qualitative

L'expression verbale de la douleur par le patient. — Elle permet de décrire la connotation affective par les adjectifs « gênant », « insupportable », « pénible ». Cette connotation affective permet d'évaluer l'impact psychique de la douleur sur le patient. La connotation sensorielle est décrite par les mots « brûlures », « décharges électriques », « raideur ». Cette connotation sensorielle permet de connaître la cause de la douleur. Les mots « coup de poignard », « pesanteur » donnent des renseignements sur l'intensité de la douleur.

Différents questionnaires (*McGill Pain Questionnaire*, MPQ et « Questionnaire douleur Saint-Antoine », QDSA) ont été élaborés et permettent au patient d'attribuer différents qualificatifs et substantifs à sa douleur. Le clinicien pourra donc juger cette douleur et orienter le traitement médicamenteux.

L'expression comportementale de la douleur par l'observation du patient douloureux. — Elle permet d'évaluer la sévérité de la douleur. La standardisation de l'observation du comportement peut être réalisée par différents critères :

- envahissement du langage par la plainte ;
- réduction des activités spontanées ;
- demande d'antalgiques.

• Évaluation quantitative

Différentes échelles existent :

Échelle verbale d'intensité. — Elle est très simple et comprend 5 niveaux :

- 0 absence de douleur ;
- 1 douleur faible ;
- 2 douleur modérée ;
- 3 douleur intense ;
- 4 douleur extrêmement intense.

Elle a l'avantage d'être très bien comprise par le malade, mais elle est peu sensible car elle comporte peu de catégories.

Échelle visuelle analogique (EVA). — C'est une règle munie d'un curseur que le patient peut déplacer entre un seuil bas (pas de douleur) et un seuil haut (douleur maximale imaginable). Au verso, le clinicien peut mesurer le « poids » de la douleur du malade grâce à une échelle graduée de 0 à 100 mm. Cette méthode permet une mesure de l'intensité de la douleur et d'estimer la réponse du patient au traitement antalgique choisi.

► Méthodes d'évaluation de la douleur chez l'enfant

(Dommergues, 1995)

La douleur chez l'enfant a longtemps été ignorée, mal comprise et sous-traitée. Le nouveau-né notamment a longtemps été considéré sur le plan de la douleur comme un être immature incapable de ressentir la douleur. Il est maintenant établi, que le très jeune enfant est certainement plus vulnérable à la douleur que l'adulte. En effet, il ne comprend pas pourquoi il souffre et il ignore quand sa douleur va s'arrêter. Il est incapable d'exprimer verbalement sa douleur. Les pleurs, les cris ne sont d'ailleurs pas toujours présents. Il est donc très difficile d'évaluer la douleur chez le très jeune enfant et donc de juger de l'efficacité du traitement. Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'évaluation se base uniquement sur l'observation clinique par le soignant.

• Évaluation de la douleur chez l'enfant de moins de 6 ans

Par les signes cliniques. — L'augmentation de la tension artérielle, du rythme cardiaque due à l'élévation des catécholamines accompagne la douleur aiguë. Mais la colère, la faim, peuvent également entraîner le même genre de manifestations.

Par les échelles spécifiques. — La grille DEGR (Douleur enfant Gustave-Roussy) se compose de différents items classés en 3 catégories qui sont :

- les signes directs de la douleur (par exemple, une réaction à l'examen des zones douloureuses) ;
- les signes d'expression volontaire de la douleur ;
- les signes d'atonie psychomotrice (manque d'expressivité, désintérêt pour le monde extérieur, lenteur et rareté des mouvements).

• Évaluation de la douleur à partir de 6 ans

L'enfant est capable d'exprimer lui-même ses sensations. L'EVA est donc utilisable comme chez l'adulte. Le colo-

riage sur un dessin de la localisation de la douleur est également possible. À partir de 10 ans, le QDSA est utilisable comme chez l'adulte.

► Méthodes de titration pour la douleur aiguë

• Titration faite uniquement par le clinicien

La dose de charge est calculée par le clinicien après administration de très faibles doses d'opioïdes par voie IV à intervalles réguliers de très courte durée. Entre chaque administration, le patient, évalue l'intensité de sa douleur grâce à une EVA. Le médecin va donc obtenir rapidement la dose de charge nécessaire pour obtenir 50 % de réduction sur l'EVA, tout en évitant la sédation et la dépression respiratoire. Une perfusion continue par seringue autopulsée à un rythme équivalent à la moitié de la dose de charge administrée toutes les demi-vies plasmatiques sera réalisée. Si la douleur réapparaît, un bolus IV représentant la quantité perfusée en 1 heure peut être administré.

Si la douleur réapparaît malgré ce bolus IV, il sera nécessaire d'augmenter le rythme de perfusion en fonction de la réponse antalgique du patient.

• Titration faite conjointement par le patient et le clinicien : PCA (analgésie contrôlée par le patient)

(Chauvin, 1993)

Une dose de charge est déterminée par le médecin dès le départ afin d'obtenir un bon degré d'analgésie. Le clinicien, en fonction de son patient (âge, état physiopathologique) et en fonction du type de douleur (type d'intervention chirurgicale par exemple), va déterminer la dose en bolus IV que pourra s'auto-injecter le patient (en pratique de 0,5 à 2,5 mg pour la morphine IV) pour soulager immédiatement sa douleur dès la première demande. Un intervalle de sécurité est programmé, qui correspond au temps minimum devant séparer 2 bolus IV (en général 5 à 10 min pour la morphine).

Durant cet intervalle de sécurité, toute demande de morphine par le patient est vaine. La dose maximale de morphine que le patient peut utiliser pendant un intervalle de temps déterminé est également programmée. L'intérêt de cette méthode est de réaliser la titration par le patient sous le contrôle du clinicien. Le patient gère donc sa douleur. La dose totale d'antalgique utilisée est en général inférieure de 30 % à celle utilisée en administration traditionnelle. Le patient utilise des doses suffisantes pour supporter sa douleur, tout en conservant toutes ses perceptions. La variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique est supprimée par cette adaptation individuelle de posologie. Cette méthode n'est pas utilisable en cas d'état confusionnel ou chez l'enfant de moins de 8 ans.

► Adaptation posologique pour les douleurs chroniques

Elle se fait en fonction de l'effet clinique antalgique et de l'apparition des effets indésirables. Ainsi pour la morphine par voie orale, si la dose initiale ne suffit pas à cal-

mer la douleur au bout de 24 h, cette dose initiale sera augmentée par palier de 30 à 50 %. Au contraire, si la dose de morphine suffisante pour calmer la douleur, provoque des effets indésirables tels que somnolence et dysphorie, il faut diminuer la dose par palier de 25 à 50 %. Il n'y a pas de limite supérieure à la dose de morphine tant que les effets indésirables sont maîtrisés. Chez l'enfant, l'adaptation posologique est faite en 24 à 36 heures, en augmentant la posologie de morphine de 50 % toutes les 2 demi-vies plasmatiques. L'augmentation de posologie est arrêtée dès l'obtention d'une analgésie correcte.

Pour les antidépresseurs tricycliques, l'adaptation posologique se fait aussi en fonction de l'apparition des effets indésirables.

La fourchette thérapeutique est comprise entre 5 et 10 mg/L de plasma pour la carbamazépine. Il faut tenir compte pour ce composé du phénomène d'auto-induction du métabolisme lors de l'augmentation des doses. Une limitation de l'activité, avec phénomène de tolérance peut apparaître.

OPTIMISATION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

Choix de la voie d'administration

(Fiches de transparence, 1999)

La voie orale doit être privilégiée. Elle est efficace, commode et permet l'autonomie du patient. Cependant, elle est parfois impossible (dysphagie, vomissement, etc.). La voie injectable sera alors utilisée.

► Antalgiques non opioïdes

La voie parentérale est utilisée dans les douleurs aiguës, ou en urgence. La voie orale sera utilisée en relais de la voie parentérale pour éviter des administrations répétées et contraignantes.

► Antalgiques opioïdes

• Voie parentérale

La voie parentérale (sous-cutanée, IV) est utilisée pour la morphine dans les douleurs aiguës de forte intensité. La voie sous-cutanée peut entraîner des variations d'activité du fait de l'inconstance de la résorption, notamment chez les sujets obèses. Les voies parentérales sont intéressantes s'il existe des vomissements ou s'il existe une tumeur gastro-intestinale ou ORL. La voie parentérale par des injections ponctuelles, permet également de traiter les douleurs instables qui réapparaissent entre 2 prises de morphine orale. En cas de traitement prolongé de morphine parentérale par seringue autopulsée (SAP) ou PCA, la voie IV est préférée à la voie sous-cutanée.

• Voie orale

La voie orale est préférable à la voie IV, dès qu'elle est réalisable. Les effets indésirables sont atténués. Le chlo-

hydrate de morphine est préparé sous forme de sirop. Il est intéressant pour adapter finement la posologie notamment chez la personne âgée et chez l'enfant. Le volume d'administration de la solution de morphine *per os* ne doit pas dépasser 2 mL chez le nourrisson et 5 mL chez l'enfant.

Le sulfate de morphine est administré par voie orale. Les microgranules de *Skénan* peuvent être administrés en mélange avec les aliments ou par sonde naso-gastrique si les patients ont des difficultés de déglutition. Chez l'enfant, il est déconseillé d'utiliser cette voie, car la lumière des sondes gastriques de faible diamètre peut être obstruée par un amas de microgranules.

• Voie spinale

(Chauvin, 1993)

La voie spinale peut être utilisée en postopératoire pour bloquer le message nociceptif au niveau des récepteurs médullaires. L'antalgie est régionale, sélective, de durée prolongée (plus de 12 h). Par voie péridurale, la dose est 10 fois plus faible qu'en IV pour les morphiniques, en intrastade, elle est 100 fois plus faible. Par ces voies, les effets systémiques sont généralement plus faibles (moins de sédation et de somnolence) mais il existe un risque de dépression respiratoire biphasique : dépression respiratoire précoce en rapport avec la diffusion veineuse du morphinique, puis dépression respiratoire tardive en rapport avec la redistribution du produit au niveau du LCR. L'administration par voie péridurale est faite dans l'espace péridural situé entre le canal rachidien ostéo-ligamentaire et la dure-mère. Un cathéter peut être laissé en place pour des administrations de morphiniques réitérées ou continues éventuellement associées à des anesthésiques locaux. Par voie intrathécale, le produit est injecté dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire. Ces voies péridurales ou intrathécales bien qu'entraînant une analgésie de longue durée sont peu utilisées dans le traitement des douleurs chroniques, car les risques infectieux sont élevés.

• Voie transdermique

La voie transdermique est utilisée pour le fentanyl (*Durogésic*) dans le traitement des douleurs chroniques. Cependant des variations importantes interindividuelles et intra-individuelles existent au niveau de la résorption du produit. Ces variations sont dues à l'épaisseur de la peau, aux conditions de pose (peau sèche obligatoirement nettoyée à l'eau sans savon, élimination correcte des poils, application soignée du dispositif pendant au moins trente secondes), et à l'état du patient (hyperthermie).

• Voie sublinguale

La voie sublinguale concerne la buprénorphine et le fentanyl (*Actiq* oral transmuqueux). Elle présente deux avantages : résorption rapide et absence de premier passage hépatique. Malheureusement, les patients avalent ou croquent très souvent le comprimé, ce qui nuit à l'efficacité des produits. Les nausées et vomissements sont donc assez fréquents. La buprénorphine peut constituer une

alternative entre les paliers II et III dans les douleurs chroniques chez le cancéreux.

► Anesthésiques locaux

Dans le traitement de la douleur aiguë, les anesthésiques locaux peuvent être administrés localement par infiltration au niveau de la voie d'abord chirurgicale. Cette méthodologie permet une bonne analgésie postopératoire ; elle diminue les demandes ultérieures d'antalgiques. Les anesthésiques locaux sont également administrés en continu au voisinage des racines de troncs nerveux (blocs nerveux périphériques). Par exemple, dans la chirurgie de la main et de l'épaule, l'injection est faite à proximité du plexus brachial. Dans l'antalgie postopératoire après intervention chirurgicale thoracique, l'injection est faite à proximité de nerfs intercostaux.

Les anesthésiques sont administrés régionalement par voie intrapleurale pour l'antalgie postopératoire dans la chirurgie des reins, des seins ou de la vésicule biliaire. Par voie péridurale, les anesthésiques locaux permettent une analgésie de bonne qualité après chirurgie du petit bassin ou des membres inférieurs.

Les anesthésiques locaux, lidocaïne et prilocaïne (*Emla* crème 5 %), sont utilisés en application cutanée en couche épaisse et recouverts d'un pansement adhésif hermétique une heure avant un soin douloureux (ponction veineuse, lombaire, chirurgie cutanée superficielle) en particulier chez l'enfant.

Conseils d'administration

(Giraud, 1998)

Dans le traitement de fond de la douleur, les prises d'antalgiques doivent être faites régulièrement et non pas à la demande. L'espacement des prises tient compte de la durée d'action du composé (par exemple, morphine orale ou injectable, 1 prise toutes les 4 h) et de la forme galénique (morphine orale LP, 1 prise toutes les 12 ou 24 h).

L'administration des antalgiques de type AINS doit être préférée au cours du repas pour limiter les risques de toxicité digestive. Les formes orales solides (comprimés, gélules) seront avalées avec un grand verre d'eau pour éviter les risques de lésions œsophagiennes (aspirine, AINS, paracétamol).

Les préparations magistrales de morphine sous forme de solution aqueuse destinée à être administrée par voie orale devront être conservées à 4 °C dans un flacon brun. La plupart des antalgiques seront conservés à l'abri de la lumière. L'administration sera faite à l'aide d'une seringue graduée en mL (et non pas à la cuillère) pour mieux ajuster la posologie.

Les solutions injectables ne seront pas mélangées en règle générale à d'autres spécialités dans la même seringue ou flacon. La dilution extemporanée sera préférée (par exemple, pour l'acétylsalicylate de lysine). Dans le cas du propacétamol, l'utilisation de gants à usage unique sera obligatoire pour éviter le risque de sensibilisation allergique chez le personnel.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications absolues

• Antalgiques non opioïdes

Hypersensibilité. — Le paracétamol, les AINS peuvent entraîner des réactions allergiques. En cas d'allergie connue à l'un de ces antalgiques non opioïdes, il faudra éviter de réadministrer le principe actif en cause. Pour l'aspirine, les réactions allergiques sont très fréquentes, il faut donc contre indiquer son utilisation chez le sujet asthmatique.

Ulçère. — L'aspirine et les AINS sont contre-indiqués chez le patient souffrant de pathologie gastro-intestinale évolutive. Des hémorragies peuvent survenir. Toute douleur épigastrique, ou anémie découverte au cours du traitement par l'aspirine doit faire suspendre le traitement. Le paracétamol sera utilisé en remplacement de l'aspirine. Le nimésulide (inhibiteur préférentiel de COX 2), le célécoxib et le parécocixib (inhibiteurs sélectifs de COX2), bien qu'ils possèdent une tolérance digestive meilleure, restent contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodénal en évolution ou de saignement gastro-intestinal.

Affection cardiaques et vasculaires. — Les coxibs n'ont pas d'effets antiagrégants à dose usuelle. Une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde (IDM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) a conduit au retrait du rofécoxib. Les coxibs sont donc contre-indiqués en cas d'antécédents d'IDM ou d'AVC.

Insuffisance hépatocellulaire. — En cas d'atteinte hépatique préexistante, la toxicité hépatique du paracétamol est observée dès les doses supérieures à 4 g/j.

Glaucome, obstacle uréthro-prostatique : les propriétés anticholinergiques du néfopam contre-indiquent son utilisation dans ces deux cas.

Maladies hémorragiques ou risque hémorragique. — Les propriétés antiagrégantes de l'aspirine contre indiquent son utilisation dans ces situations.

Grossesse. — Les AINS sont déconseillés au cours des cinq premiers mois, sauf s'il existe une surveillance spécialisée. En effet, des risques malformatifs ont été démontrés chez l'animal. À partir du 6^e mois, le risque de toxicité cardio-pulmonaire et rénal pour le fœtus, ainsi que l'allongement du temps de saignement chez la mère et l'enfant contre indiquent l'emploi des salicylés et des AINS dans le traitement de la douleur. Le paracétamol peut être utilisé.

Allaitement. — L'aspirine et les AINS passent dans le lait maternel et sont interdits en cas d'allaitement. Le paracétamol n'est pas contre-indiqué en cas d'allaitement.

• Antalgiques opioïdes

Hypersensibilité. — En cas d'allergie connue à un composé antalgique opioïde, il est contre-indiqué de réadministrer le même produit.

Insuffisance respiratoire. — Les opioïdes sont en principe contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire, mais c'est le clinicien qui jugera de l'opportunité d'administrer un traitement opioïde fort pour traiter une douleur intense en pesant le rapport bénéfice/risque. La codéine doit être évitée chez l'asthmatique en particulier; elle ne doit pas être utilisée pour traiter la toux de l'asthmatique. La buprénorphine et le fentanyl sont les opioïdes les plus dépresseurs respiratoires. Le *Durogésic* est contre-indiqué en postopératoire.

Insuffisance rénale sévère. — Le dextropropoxyphène et la dihydrocodéine sont contre-indiqués en raison d'un retard d'élimination.

Insuffisance hépatocellulaire grave. — La buprénorphine, la morphine, le dextropropoxyphène et le tramadol sont contre-indiqués en raison de l'élimination très faible dans ce cas.

Syndrome abdominal aigu d'étiologie non déterminée. — La morphine ne doit pas être utilisée dans ce cas afin de ne pas masquer la symptomatologie et d'aggraver le syndrome.

Grossesse. — Les opioïdes doivent être évités surtout en fin de grossesse en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né. Un syndrome de sevrage en cas de traitement chronique va apparaître chez l'enfant avec convulsions, irritabilité et vomissements. Seules des administrations ponctuelles sont possibles en cas d'absolue nécessité.

Allaitement. — Les opioïdes passent dans le lait maternel et sont contre-indiqués.

Enfant. — La plupart des opioïdes sont contre-indiqués chez l'enfant. La morphine sera le produit utilisé.

Autres cas. — Il est interdit d'utiliser les antalgiques opioïdes dans les situations suivantes :

- traumatisme crânien et hypertension intracrânienne ;
- convulsions ;
- douleurs abdominales de cause inconnue ;
- intoxication éthylique aiguë et delirium tremens.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » (CI) et « association déconseillée » (AD) sont présentées dans le tableau 35.7.

• Antalgiques non opioïdes

La floctafénine peut au même titre que la glafénine (retraitée du marché) entraîner un choc allergique avec hypotension aggravée par l'adjonction de β -bloquants.

Les salicylés par leurs propriétés antiagrégantes plaquetaires et leurs effets ulcérogènes digestifs provoquent des hémorragies s'ils sont associés aux anticoagulants oraux, à l'héparine ou aux AINS. Le risque hémorragique est d'autant plus important que la dose de salicylés est forte (plus de 3 g/j) en raison de l'augmentation concomitante de la forme libre des antivitamines K par compétition au niveau des sites de liaison protéique. Les salicylés en aci-

Tableau 35.7. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication »
et « association déconseillée » des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur.

	Médicaments interagissant	Niveaux	Sens	Mécanismes	Remarques et conseils
salicylés par voie générale (S)	AINS (A)	AD	Additif	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif	Association déconseillée pour les fortes doses de salicylés (> 3 g/j)
	anticoagulants oraux (AO)	AD	S ↔ AO	Inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale : risque hémorragique	Association déconseillée si la dose de salicylés < 3 g/j, contrôle du temps de saignement
		CI	S ↔ AO	Effet antiagrégant plaquettaire + augmentation de la forme libre des anticoagulants oraux : risque hémorragique	Salicylés à fortes doses : association à proscrire
	héparine voie parentérale (H)	AD	S ↔ H	↑ du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale par les salicylés)	Remplacer les salicylés par un autre antalgique (paracétamol)
	ticlopidine (T)	AD	S ↔ T	Addition des effets antiagrégants plaquettaires	Contrôle régulier du temps de saignement
	méthotrexate (M)	CI	S ↔ M	↑ Toxicité hématologique du méthotrexate — Clairance rénale ↓ et augmentation de la forme libre	CI si le méthotrexate est utilisé à plus de 15 mg/semaine
	uricosuriques (probenécide) (U)	AD	S ↔ U	↓ de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux	Utiliser un autre antalgique
AINS voie générale (A)	AINS	AD	Additif	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif	N'utiliser qu'un seul AINS à la fois
	anticoagulants oraux (AO)	CI	A ↔ AO	↑ risque hémorragique (effet antiagrégant plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale par les AINS)	CI pour les pyrazolés car en plus augmentation de la forme libre de l'anticoagulant oral
		AD	A ↔ AO	<i>Idem</i>	Pour les autres AINS, si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite
	héparines (H) (voie parentérale)	AD	A ↔ H	↑ du risque hémorragique par ↓ de l'agrégation plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS	Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite
	lithium (L)	AD	A ↔ L	↑ de la lithémie par ↓ de l'excrétion rénale	Surveiller la lithémie et adapter la posologie de lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS
	méthotrexate (M)	AD	A ↔ M	↓ de la clairance rénale du méthotrexate et de la toxicité hématologique du méthotrexate	AD si le méthotrexate est utilisé à plus de 15 mg/semaine (CI pour les pyrazolés). Pour le kétoprofène, respecter un délai de 12 h entre l'arrêt du kétoprofène et le méthotrexate

Tableau 35.7. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication »
et « association déconseillée » des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur. (Suite)

	Médicaments interagissant	Niveaux	Sens	Mécanismes	Remarques et conseils
opioïdes (O)	alcool (Al)	AD	Al ↔ O	↑ de l'effet sédatif des morphiniques	Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
opioïdes agonistes purs (Oa)	agonistes antagonistes morphiniques (Aa)(nalbuphine, buprénorphine)	CI	→ Oa	↓ de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs	Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Dihydrocodéine (D)	IMAO (I)	CI	D ↔ I	Risque d'accident sévère voire mortel	Ménager un espace libre de 15 jours après l'arrêt des IMAO et la dihydrocodéine
dextropropoxyphène (De)	Carbamazépine (C)	AD	De ↔ C	↑ concentrations plasmatiques de carbamazépine par inhibition du métabolisme hépatique	Diminution de la posologie de la carbamazépine
Péthidine (P) et tramadol (Tr)	IMAO non sélectif (Ins)	CI	P ↔ Ins Tr ↔ Ins	Apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblement, confusion, voire coma)	À proscrire
	IMAO sélectif A (Isa) (moclobémide, toloxatone)	CI	P ↔ Isa Tr ↔ Isa	Idem	À proscrire
	IMAO sélectif B (Isb) (sélégiline)	CI	P ↔ Isb Tr ↔ Isb	Idem	À proscrire
Tramadol (Tr)	Carbamazépine (C)	AD	C T	↓ concentrations plasmatiques de tramadol	Choisir un autre opioïde
Tramadol (Tr)	Médicaments abaissant le seuil épileptogène (ASE) antidépresseurs, neuroleptiques, anesthésiques généraux, autres analgésiques centraux	AD	Tr ↔ ASE	Risque de convulsions	Choisir un autre antalgique
	Antidépresseurs sérotoninergiques (RS)	AD	Tr ↔ IRS	Risque de syndrome sérotoninergique	L'arrêt des médicaments sérotoninergiques permet une amélioration rapide de l'état du sujet
floctafénine (F)	β-bloquants (B)	CI	B ↔ F	↓ des réactions cardio-vasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension à la floctafénine	Choisir un autre antalgique si β-bloquants

diffiant les urines peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate et augmenter sa forme libre plasmatique, augmentant ainsi la toxicité hématologique de ce médicament. De la même façon, l'élimination rénale de l'acide urique est diminuée par les salicylés, on observe donc une diminution de l'efficacité des uricosuriques. Pour toutes ces raisons, on préfère utiliser le paracétamol comme antalgique de première intention.

Avec les antalgiques AINS, on retrouve les mêmes risques hémorragiques qu'avec l'aspirine en cas d'associations d'AINS entre eux ou en cas d'associations d'AINS avec les anticoagulants oraux et/ou avec l'héparine. Les effets anti-agrégants et les effets agressifs sur la muqueuse digestive

expliquent ces risques hémorragiques digestifs. Les AINS pyrazolés augmentent la forme plasmatique libre active des antivitamines K et majorent le risque d'hémorragie.

Comme pour les salicylés, l'acidification des urines par les AINS diminue la clairance rénale du méthotrexate et majore la toxicité hématologique de ce produit. Le kétoprofène, en augmentant la forme plasmatique libre de méthotrexate par compétition au niveau des sites de liaison protéique, renforce l'interaction médicamenteuse. Il est donc nécessaire de respecter un délai de 12 h entre l'arrêt du kétoprofène et l'installation du traitement par le méthotrexate. Les AINS peuvent augmenter la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale.

• Antalgiques opioïdes

Les effets sédatifs des opioïdes sont majorés par l'alcool. Les agonistes antagonistes ne doivent pas être associés aux agonistes opioïdes sous peine de voir apparaître un syndrome de sevrage dû à une compétition au niveau des sites récepteurs. Le dextropropoxyphène inhibe le métabolisme hépatique de la carbamazépine. Au contraire, la carbamazépine induit le métabolisme hépatique du tramadol. La péthidine et le tramadol risquent d'induire un syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont associés aux IMAO, sélectifs ou non. Ces deux produits augmentent la libération neuronale de sérotonine.

Préventions des effets indésirables

► Antalgiques non opioïdes

(Fiches de transparence, 1999)

Allergie. — Des manifestations de type allergique peuvent être observées avec tous les antalgiques non opioïdes.

QUE FAIRE ? L'administration d'un antalgique non opioïde ayant déjà provoqué ce type d'accident chez un patient est contre-indiquée.

L'aspirine, même à faible dose, entraîne fréquemment des manifestations de type rhinite, urticaire, œdème, bronchospasme, voir état de choc avec hypertension. Son administration devra être évitée chez le sujet allergique, asthmatique en particulier. Les antalgiques AINS peuvent également entraîner le même genre de manifestations, leur utilisation devra donc être surveillée étroitement chez le sujet atopique afin de prévenir les chocs anaphylactiques. En cas de terrain allergique, le paracétamol sera l'antalgique non opioïde préféré, cependant des manifestations cutanées allergiques sont possibles. Ainsi des manifestations d'eczéma allergique sont fréquemment rapportées chez le personnel soignant lors de la préparation des solutions injectables de propacétamol. La préparation du propacétamol nécessite le port de gants. L'utilisation d'un système de transfert, évitant les projections est recommandée.

Ulcération digestive. — Les AINS entraînent fréquemment des lésions gastro-intestinales chez les sujets âgés de plus de 65 ans, ou en cas d'antécédent d'ulcère gastro-intestinal. Des hémorragies digestives peuvent survenir à n'importe quel moment, sans signe d'alerte notamment lors des traitements prolongés à forte dose.

QUE FAIRE ? Les antalgiques AINS seront donc évités chez les sujets à risque (aspirine en particulier). Si l'utilisation d'antalgiques AINS s'avère indispensable, une surveillance de l'apparition d'une symptomatologie digestive s'impose, avec l'adjonction d'un inhibiteur de la pompe à protons ou d'un cytoprotecteur (misoprostol, Cytotec) pour prévenir les lésions gastriques et duodénales. Les AINS dérivés de l'acide propionique seront préférés à l'aspirine. Ils ont une toxicité gastro-intestinale moindre à dose équi-analgésique. La tolérance digestive du célécoxib semble légèrement meilleure que celle des AINS non sélectifs.

Risque hémorragique. — L'effet antiagrégant plaquettaire des AINS et de l'aspirine allonge le temps de saignement (pendant 4 à 8 jours après l'arrêt du traitement, pour les salicylés).

QUE FAIRE ? Le risque hémorragique contre indique donc l'utilisation des salicylés pendant la période périopératoire. La thrombocytopénie (moins de 100 000 plaquettes par mm³) notamment en oncologie pédiatrique, où le risque hémorragique est très grand, est également une contre-indication à l'emploi des salicylés. L'emploi des AINS doit être évité en cas de troubles de la coagulation et pendant la période des règles. Chez le prématuré, l'agrégabilité plaquettaire étant très réduite, l'utilisation des AINS est très dangereuse.

Hépatite cytolytique. — Le risque d'hépatite cytolytique provoquée par le paracétamol existe, même à dose thérapeutique, en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

QUE FAIRE ? Il faut donc limiter les posologies chez l'insuffisant hépatique, chez l'alcoolique chronique, chez les sujets âgés et dénutris. Chez l'enfant, le risque de toxicité hépatique n'apparaît pas si les doses de paracétamol sont respectées. Le risque toxique apparaît si des posologies supérieures à 125 mg/kg/j chez l'enfant sont administrées. Chez le prématuré, l'immaturité enzymatique impose de respecter parfaitement les posologies.

Chez l'adulte, l'intoxication est souvent mortelle pour des doses supérieures à 10 g de paracétamol. Les formes effervescentes sont préférables, car elles nécessitent des grands volumes de liquide pour dissoudre le principe actif. Elles sont donc dissuasives en cas de tentative d'autolyse.

Le traitement par la N-acétylcystéine, débuté très précocement (6 à 8 h après l'intoxication aiguë) peut guérir cette hépatite grave.

Syndrome de Reye. — L'aspirine peut au décours d'une infection virale (varicelle, *influenza*, etc.) provoquer un syndrome de Reye, en particulier chez l'enfant. On observe un tableau d'insuffisance hépatocellulaire grave avec signes digestifs (nausées, vomissements) et neuropsychiques (encéphalopathie aiguë souvent mortelle).

QUE FAIRE ? Il est donc préférable d'utiliser le paracétamol pour le traitement des douleurs et états fébriles chez l'enfant et l'adolescent.

Audition. — Les salicylés peuvent à forte dose (plus de 3 g/j) entraîner une baisse de l'acuité auditive et des vertiges.

QUE FAIRE ? En cas de bourdonnements d'oreilles, il faudra réduire les posologies d'aspirine.

Insuffisance rénale aiguë (IRA). — L'hypovolémie favorise l'apparition d'une IRA au cours du traitement par les AINS et/ou l'aspirine.

QUE FAIRE ? Chez les insuffisants cardiaques, les cirrhotiques, les insuffisants rénaux chroniques, une surveillance attentive

de la diurèse et de la fonction rénale doit être réalisée en cas de prescription d'antalgiques AINS.

Le paracétamol est préféré car il entraîne exceptionnellement ces problèmes de néphropathie. Cependant, en cas d'utilisation prolongée, ou s'il existe une insuffisance rénale grave préexistante, la fonction rénale doit quand même être surveillée.

Réaction parasympatholytique. — Le néfopam en IV directe peut entraîner une réaction parasympatholytique importante (vertiges, nausées, sécheresse buccale, tachycardie).

QUE FAIRE ? La voie IM est donc préférée.

► Antalgiques opioïdes (Anonyme, 1997c)

Les effets indésirables sont très variables d'un sujet à l'autre pour un même produit administré à la même posologie.

Nausées, vomissements. — Les opioïdes entraînent fréquemment à faible posologie et surtout en début de traitement une stimulation de la *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ). Les nausées et vomissements disparaissent en général en 5 à 10 jours après le début du traitement et avec l'augmentation des posologies.

QUE FAIRE ? Des antiémétiques, tels que métoclopramide, dompéridone, ou même des faibles doses d'halopéridol peuvent être donnés en début de traitement. Si les nausées et vomissements persistent malgré les antiémétiques, la cause morphinique de ces problèmes doit être remise en cause. Les agonistes antagonistes opioïdes sont le plus souvent à l'origine de ces effets indésirables, de même que la codéine. Un changement d'opioïde peut être envisagé et faire disparaître nausées et vomissements.

Constipation. — C'est l'effet indésirable le plus fréquent avec les opioïdes par voie orale (morphine, codéine). Le risque de fécalome existe. Un toucher rectal sera régulièrement effectué lors des traitements à long terme avec les morphiniques.

QUE FAIRE ? La prévention de la constipation est réalisée par les règles hygiéno-diététiques, notamment par l'absorption d'un volume liquidien suffisant (plus de 1,5 litre par jour) et par la prise régulière de laxatifs osmotiques (lactulose, mannitol, macrogol).

Rétention urinaire. — Les morphiniques augmentent le tonus du détrusor, du trigone et du sphincter vésical et sont à l'origine de dysurie et de rétention urinaire surtout chez le sujet âgé en cas de sténose urétrale ou d'adénome prostatique.

QUE FAIRE ? La réduction des doses et la surveillance de la diurèse seront donc utiles. La péthidine entraînerait moins de rétention urinaire.

Hypotension. — Les opioïdes (surtout la péthidine) peuvent entraîner une libération d'histamine à l'origine d'une vasodilatation avec chute des résistances vasculaires systémiques, collapsus cardiovasculaire et choc anaphylactique.

QUE FAIRE ? Dans ce cas, un traitement associant corticoïdes injectables, 2-stimulants et solutions de remplissage peuvent être nécessaires.

Dépression respiratoire. — Chez le malade qui souffre, la douleur agit comme stimulant respiratoire. Aux posologies nécessaires pour lutter contre la douleur, les risques de dépression respiratoire avec la morphine sont très faibles. Si les posologies d'opioïdes sont trop élevées par rapport à la douleur du malade, on peut voir apparaître cette dépression respiratoire. Il faut donc trouver la dose minimale efficace. Les risques sont plus élevés chez le nouveau-né, chez les sujets obèses, et en cas de dépression respiratoire décompensée. La coadministration de dépresseurs respiratoires comme les benzodiazépines ou les neuroleptiques favorisent cet effet indésirable. Certains produits semblent plus fréquemment impliqués comme la buprénorphine.

Le fentanyl (*Durogésic*, *Actiq*) peut être également responsable de cet effet. Il ne doit pas être utilisé en postopératoire. Le risque d'intoxication mortelle avec *Durogésic* ou *Actiq* en cas d'utilisation accidentelle est très élevé, en particulier chez l'enfant. Il faut donc renvoyer à la pharmacie les médicaments usagés afin qu'ils soient détruits. En effet, la quantité résiduelle de fentanyl dans ces spécialités peut être très élevée et peut entraîner une dépression respiratoire mortelle. Dans ce cas, le naloxone doit être utilisé comme antidote.

Sédation. — Les opioïdes entraînent fréquemment une somnolence légère au début du traitement.

QUE FAIRE ? La diminution des doses peut limiter cet effet indésirable.

Convulsion. — Les fortes doses de péthidine ou de dextropropoxyphène en administrations répétées peuvent conduire à la formation de métabolites toxiques (norpéthidine, norpropoxyphène) qui vont s'accumuler surtout chez l'insuffisant rénal.

QUE FAIRE ? Ces deux produits sont donc à éviter chez ce genre de patient.

Confusion, hallucination, cauchemar. — Ils sont rares et sont liés à un surdosage en opioïdes en particulier chez l'insuffisant rénal ou chez l'insuffisant hépatique.

QUE FAIRE ? La réduction des posologies fait disparaître ces problèmes.

Tolérance. — la tolérance ou accoutumance se traduit par la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir la même activité pharmacologique. Elle est très rare avec les opioïdes si le sujet souffre. Il ne faut donc pas craindre d'instaurer un traitement opioïde. L'augmentation des doses n'est pas inexorable. Elle traduit simplement une évolution de la pathologie et de l'intensité douloureuse. De nombreux patients sont stabilisés avec la même dose de morphine pendant de très longues durées.

Pour les opioïdes agonistes-antagonistes, il existe cependant un effet plafond. L'augmentation des doses entraîne un effet dose dépendant jusqu'à une posologie plafond au-dessus de laquelle, l'effet antalgique n'est pas majoré mais peut même diminuer.

QUE FAIRE ? Il faudra donc, dans de cas, changer d'opioïde.

Dépendance. — La dépendance psychique est le besoin impérieux de reprendre une substance afin de retrouver un effet psychique et éviter l'inconfort que procure le sevrage. Cette dépendance psychique n'existe pas chez le patient qui souffre dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des antalgiques opioïdes.

La dépendance physique peut exister si l'arrêt de l'antalgique est trop rapide, ou si un antagoniste opioïde est administré. Elle se manifeste alors en quelques heures, par exemple en cas d'arrêt brutal d'un traitement opioïde prolongé. Elle atteint son maximum en général entre la 36^e et la 72^e heure. On observe mydriase, larmoiement, rhinorrhée, sudation, anxiété, irritabilité, nausées, vomissement, diarrhée, crampes abdominales, frissons, bouffées de chaleur, arthralgies.

QUE FAIRE ? Le traitement du syndrome de sevrage comporte la clonidine associée aux neuroleptiques.

Les phénomènes de dépendance existent peu ou pas dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des antalgiques opioïdes. Il ne faut donc pas sous-utiliser les morphiniques si la douleur le justifie.

► Coantalgiques

• Antidépresseurs tricycliques

La fonction cardiaque doit être surveillée chez les patients souffrant de troubles de la conduction cardiaque et chez les sujets âgés. Aux posologies nécessaires à l'antalgie, l'amitriptyline peut entraîner des effets anticholinergiques avec rétention urinaire.

• Carbamazépine

Chez 50 % des patients traités pour des douleurs paroxystiques de type névralgie du trijumeau, on observe somnolence, étourdissement, vertiges, nausées, anorexie. Ces effets étant dose-dépendants, un ajustement de la posologie au meilleur rapport bénéfice-risque permet de les limiter. Plus rarement apparaissent des réactions cutanées (rash, réactions de type Stevens-Johnson) ou sanguines (anémie,

leucopénie, thrombocytopénie). La surveillance clinique doit être renforcée. En particulier, une numération formule sanguine est réalisée avant le début du traitement, puis 15 jours, 1 mois et 3 mois après le début du traitement afin de pouvoir arrêter la carbamazépine le plus rapidement possible en cas de problème. La toxicité hépatique de ce médicament nécessite également la surveillance régulière des transaminases.

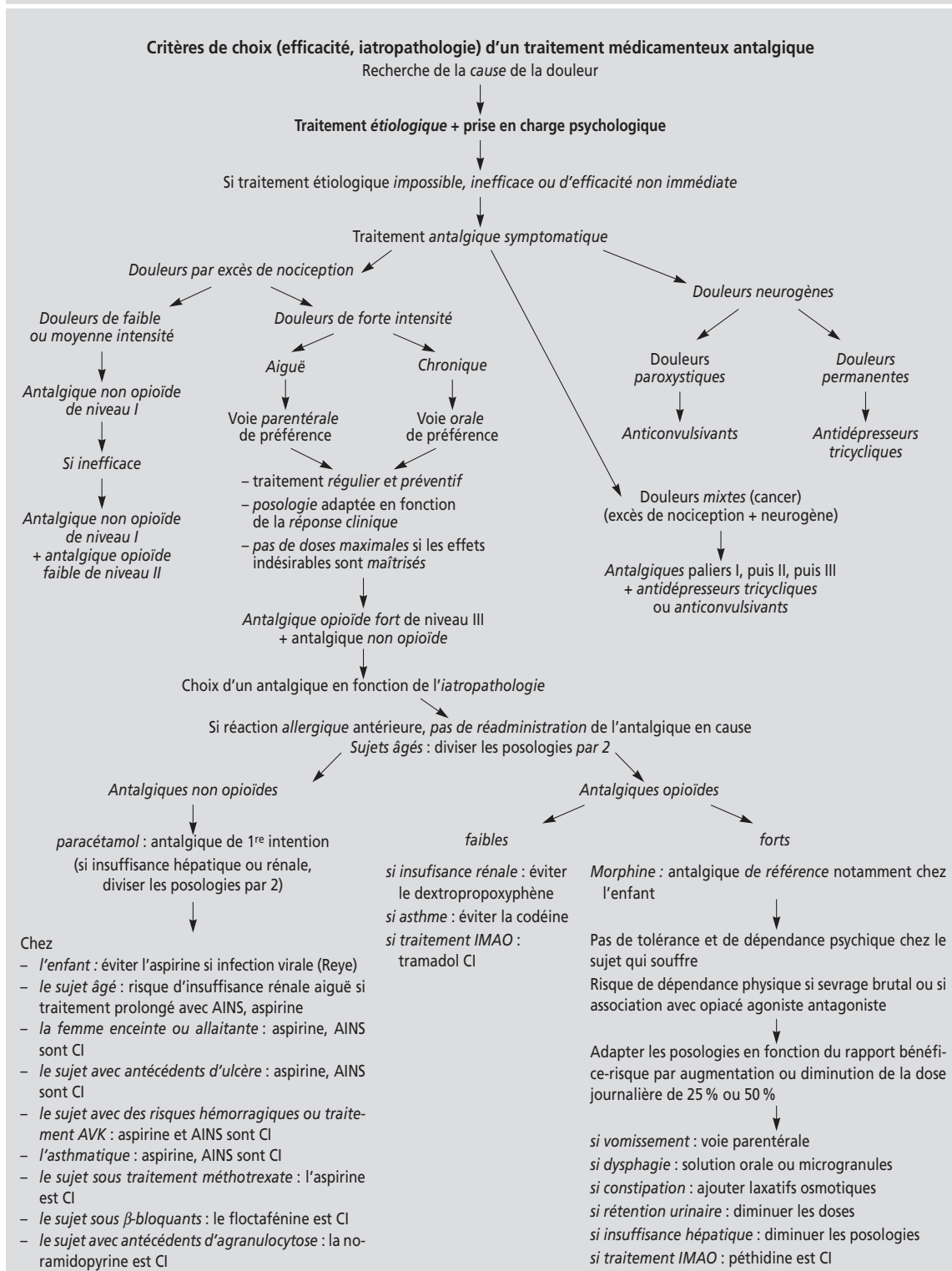
CONSEILS AU PATIENT

Le traitement de la douleur ne doit pas être fait à la demande. Il faut donc insister auprès du patient afin qu'il respecte les posologies (doses, intervalles entre les prises). La prise régulière du médicament antalgique est la base du traitement. Si la douleur réapparaît, il faut avertir le médecin afin qu'il réadapte la posologie ou qu'il change le traitement. L'automédication doit être évitée pour les antalgiques. La multiplicité des spécialités commercialisées sous des noms de marques différents peut conduire à des accidents de surdosage avec des produits comme l'aspirine, le paracétamol, la codéine. Chez l'enfant, il faut absolument éviter de diviser les formes adultes de paracétamol ou d'aspirine. En cas de grossesse ou d'allaitement, le paracétamol sera utilisé à la place de l'aspirine.

Le médecin sera averti en cas de gastralgie, d'hémorragies digestives (selles noires) si le patient est traité par antalgiques AINS. Des réactions allergiques cutanées, respiratoires seront également immédiatement signalées. En règle générale, il faudra éviter d'écraser, broyer les comprimés ainsi que d'ouvrir les gélules si le pharmacien n'a pas donné son aval à ce type de pratique.

Les antalgiques oraux seront pris avec un grand verre d'eau ou avec des aliments pour éviter la toxicité digestive. La prescription des opiacées sera expliquée au patient et à la famille. En particulier, l'utilisation des opioïdes majeurs par exemple en postopératoire, souvent ressentie comme le « témoin » d'une pathologie grave incurable sera justifiée. Le risque de toxicomanie souvent craint par le malade sera écarté par le médecin.

CE QU'IL FAUT RETENIR



ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : douleur cancéreuse. Mme L.M. présente un néoplasme mammaire traité par chirurgie et radiothérapie locales. Des métastases dorsales sont apparues et sont traitées par radiothérapie. Elle souffre maintenant d'un carcinome hépatocellulaire avec ictère et une α -fœtoprotéine très augmentée. La patiente mange très peu, est nauséuse et se plaint de fortes douleurs.

Un traitement antalgique non opioïde est mis en place.

QUESTIONS

1. Parmi les médicaments suivants, quel est ou quels sont ceux qu'il vous semble préférable d'utiliser chez cette patiente compte tenu de la pathologie hépatique et cancéreuse?

- a) Aspirine.
- b) Floctafénine.
- c) Ibuprofène.
- d) Kétoprofène.
- e) Paracétamol.

Après échec du traitement par les antalgiques non opioïdes, un traitement antalgique par le tramadol gélule 50 mg, 2 gélules le matin et 2 gélules le soir est instauré. Des douleurs de désafférentation de caractère permanent nécessitent l'adjonction d'un antidépresseur.

2. Quel est ou quels sont ceux qui sont contre-indiqués avec le tramadol?

- a) Amitriptyline.
- b) Imipramine.
- c) Fluoxétine.
- d) Milnacipran.
- e) Moclobémide.

Malgré l'association du tramadol et d'un antidépresseur, les douleurs persistent. La buprénorphine est alors ajoutée à la dose de 1 comprimé sublingual dosé à 0,2 mg, 3 fois par jour.

3. Parmi ces propositions, laquelle ou lesquelles sont exactes?

- a) La buprénorphine peut être associée aux antalgiques non opioïdes.
- b) L'association de la buprénorphine avec le tramadol est synergique.
- c) Le comprimé sublingual de buprénorphine peut être avalé.
- d) Il est préférable d'administrer la buprénorphine à la demande, plutôt qu'à intervalle régulier.
- e) Il n'existe pas de saturation de l'effet antalgique avec la buprénorphine lorsqu'on augmente les doses.

Cette patiente est maintenant nourrie par sonde d'alimentation entérale. Son état nécessite la prescription d'un opioïde fort.

4. Parmi les spécialités suivantes, quelle est ou quelles sont celles qui pourraient être administrées à Mme L.M. en raison de l'impossibilité pour elle d'avaler?

- a) *Durogésic*.
- b) *Morphine* ampoule buvable.
- c) *Morphine* ampoule injectable.
- d) *Moscontin*.
- e) *Skénan*.

5. Parmi ces propositions concernant *Durogésic*, laquelle ou lesquelles sont exactes?

- a) Le dispositif transdermique de *Durogésic* doit être changé toutes les 24 h.
- b) Il est impossible d'associer la morphine IV ou sous-cutané avec *Durogésic*.
- c) Le dispositif transdermique de *Durogésic* doit être apposé sur une peau humide pour faciliter son adhésion.
- d) Le dispositif transdermique de *Durogésic* doit absolument être ramené à la pharmacie après utilisation.
- e) L'équivalence posologique entre le fentanyl en dispositif transdermique et la morphine IV ou sous-cutanée est de 1 mg/j de morphine = 1 mg/j de fentanyl.

RÉPONSES

1. b), c), d)

a) Les salicylés de par leurs effets antiagrégants plaquettaires exposent aux risques hémorragiques. D'autre part en oncologie, la thrombocytopénie est très fréquente. Il est donc raisonnable d'éviter l'emploi de l'aspirine dans ce cas.

b), c), d) Ces 3 antalgiques ne possèdent pas à dose thérapeutique d'effets indésirables exacerbés par l'insuffisance hépatique, ni d'effet antiagrégant plaquettaire. Ils sont donc utilisables chez cette patiente.

e) Le risque de toxicité hépatique peut apparaître plus rapidement chez cette patiente qui souffre d'un carcinome hépatocellulaire. Si le paracétamol est prescrit, il faudra limiter la posologie à 4 g/j.

2. e)

a), b), c), d) Les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et l'imipramine possèdent une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques par une action sérotoninergique et noradrénergique au niveau des voies descendantes inhibitrices de la douleur. De

même les IRS (fluoxétine) et les IRSNA (milnacipran) semblent posséder la même activité sur ce type de douleur. Tous ces antidépresseurs peuvent être associés avec le tramadol.

- e) Le tramadol, comme la péthidine est contre-indiqué en association avec les IMAO sélectifs A comme le moclobémide. Un risque d'apparition de syndrome sérotoninergique existe (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma). Ce risque existe aussi avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) et les IMAO sélectifs B (sélégiline) associés au tramadol ou à la péthidine.

3. a)

- a) Il est tout à fait possible d'associer un antalgique non opioïde avec un dérivé opioïde.
- b) L'association d'un agoniste antagoniste opioïde comme la buprénorphine avec un dérivé opioïde comme le tramadol entraîne une diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs morphiniques.
- c) Il faut éviter de croquer ou d'avaler le comprimé sublingual de buprénorphine. En effet, par voie orale, ce composé n'est pratiquement pas résorbé du fait d'un très fort effet de premier passage hépatique. La voie sublinguale permet de limiter la perte de principe actif.
- d) Dans les douleurs chroniques, il est préférable d'administrer régulièrement les antalgiques en fonction de la pharmacocinétique des produits pour prévenir la réapparition de la douleur et supprimer l'anxiété liée à celle-ci.
- e) Comme pour tous les agonistes-antagonistes opioïdes, il existe un effet plafond pour l'activité antalgique au-delà duquel l'augmentation de posologie n'entraîne pas d'effets antalgiques supplémentaires.

4. a), b), c), e)

- a) *Durogésic* (fentanyl) est un dispositif transdermique qui limite la dégradation hépatique du fentanyl, et est donc utilisable chez cette patiente dysphagique.
- b), e) La morphine buvable et les microgranules de sulfate de morphine (gélule de *Skénan* LP) peuvent être administrés par la sonde d'alimentation entérale.
- c) Il est bien entendu possible d'utiliser la voie sous-cutanée ou IV pour administrer la morphine chez cette patiente.
- d) *Moscontin* LP cp. ne peut être broyé sous peine de voir la durée d'action de 12 h ramenée à une durée d'action de 4 h.

5. d)

- a) Il est inutile de changer le dispositif au bout de 24 h. Il est conçu pour libérer le fentanyl régulièrement sur une durée de 72 h.
- b) On peut ajouter la morphine en sous-cutanée ou IV si les douleurs persistent. Si la dose journalière de morphine sous-cutanée ou IV est supérieure à 60 mg/jour, il sera alors nécessaire d'augmenter la dose de fentanyl par voie transdermique de 25 µg/h.

- c) Pour assurer une bonne résorption du fentanyl, il est absolument nécessaire d'appliquer le dispositif transdermique sur une peau sèche exempte de savon.
- d) La quantité résiduelle de fentanyl au bout de 72 heures est suffisante pour provoquer une intoxication mortelle, notamment en cas d'application accidentelle sur la peau de l'enfant. Pour cette raison, les dispositifs usagés doivent être ramenés à la pharmacie pour destruction.
- e) 1 mg/j de fentanyl en dispositif transdermique correspond à une dose de morphine comprise entre 100 et 150 mg/j en sous-cutanée ou IV.

Cas n° 2 : douleur postopératoire.

Mme M.F., 70 ans, vient de subir une intervention chirurgicale dont les suites sont très douloureuses.

Une perfusion continue de morphine par seringue autopulsée (SAP) est donc installée dès le réveil de la patiente. La dose de charge nécessaire pour réduire de 50 % l'intensité de la douleur est égale à 10 mg de morphine en IV.

QUESTIONS

1. Quelle est ou quelles sont les propositions exactes ?

- a) L'EVA permet d'évaluer la douleur de manière quantitative.
 - b) La SAP de morphine permet au patient de gérer lui-même son traitement antalgique.
 - c) L'administration de la morphine étant basée sur un rythme d'une 1/2 dose de charge toutes les demi-vies d'élimination plasmatique, la vitesse de perfusion en SAP sera donc au départ de 120 mg/jour.
 - d) La voie péridurale est utilisable en postopératoire avec la morphine à la même posologie qu'en IV.
 - e) L'utilisation du paracétamol en association avec la morphine en postopératoire est formellement interdite.
- La SAP de morphine est arrêtée au bout de 48 heures et un relais est pris par voie orale avec du *Skénan* 30 mg LP, 2 gélules/jour en raison de la présence de douleurs continues.

2. Cette dose de *Skénan* LP peut être considérée comme équivalente à :

- a) 10 mg de morphine en sous-cutanée toutes les 4 h.
- b) 10 mg de morphine en IV toutes les 4 h.
- c) 10 mg de morphine en solution buvable toutes les 4 h.
- d) 180 mg de codéine par voie orale tous les jours.
- e) 180 mg de dextropropoxyphène par voie orale tous les jours.

Après 7 jours de traitement avec *Skénan* à la dose de 2 fois 30 mg/j, Mme M.F. arrête brutalement *Skénan*.

3. Quels sont les symptômes susceptibles d'apparaître chez Mme M. F ?

- a) Une recrudescence des douleurs.
- b) Des larmoiements.
- c) Un besoin impérieux de *Skénan* pour retrouver les effets psychiques induits par la morphine.
- d) Une irritabilité.
- e) Des sueurs profuses.

La pathologie de Mme M.F. s'étant aggravée au bout de 6 mois. Il est maintenant nécessaire d'employer *Skénan* LP à la dose de 700 mg, 2 fois par jour.

4. Choisissez-la ou les propositions exactes :

- a) Cette dose de morphine n'est pas acceptable.
- b) Cette dose de morphine entraînera inéluctablement une dépression respiratoire.
- c) Il est sage ici de prescrire un laxatif osmotique et de surveiller la fonction exonératrice.
- d) L'augmentation de posologie de 2 fois 30 mg/j de *Skénan* à 2 fois 700 mg/j peut être faite sur 48 h.
- e) À cette posologie, la sédation est inéluctable.

RÉPONSES

1. a)

- a) L'EVA permet au clinicien de mesurer l'intensité du phénomène douloureux et surtout d'estimer la réponse du patient vis-à-vis du traitement antalgique choisi.
- b) Le patient ne gère pas son traitement antalgique avec la SAP de morphine, c'est le médecin qui ici règle le rythme de perfusion en fonction de l'observation des effets antalgiques chez son patient et également en fonction des effets indésirables éventuels. La PCA (analgésie contrôlée par le patient) permet au patient de s'auto injecter lui-même la morphine. Le médecin garde le contrôle des doses permises en bolus, de l'intervalle de sécurité entre les bolus et de la dose maximale reçue sur une période déterminée.
- c) La demi-vie plasmatique de la morphine en IV varie de 4 à 6 h. Le rythme de perfusion sera donc compris entre 20 et 30 mg/jour ici. Rythme qui pourra être augmenté ou diminué en fonction de la réponse thérapeutique.
- d) La voie péridurale est utilisable en postopératoire ; elle permet l'apport direct de principe actif à proximité des récepteurs médullaires. L'antalgie est régionale, sélective et de durée prolongée. La posologie est cependant dix fois plus faible qu'en IV.

- e) Le paracétamol peut éventuellement être associé aux opioïdes en postopératoire, sans crainte de voir apparaître des hémorragies contrairement à l'aspirine (formellement contre-indiquée en période péri opératoire).

2. c)

- c) Dix mg de morphine en solution buvable toutes les 4 h correspondent à une dose journalière orale de 60 mg, soit à 2 fois 30 mg de morphine sous forme de *Skénan*.

- a), b) La dose de morphine par voie orale doit être divisée par deux si l'on administre ce composé par voie IV ou sous-cutanée. Soixante mg de morphine par voie orale par jour correspondent donc à 5 mg de morphine en sous-cutanée ou IV toutes les 4 h.

- d), e) La morphine est 10 fois plus puissante que la codéine ou le dextropropoxyphène. Une dose de 180 mg de codéine ou de dextropropoxyphène correspond à une dose de 18 mg de morphine environ.

3. a), b), d), e)

- a), b), d), e) Chez le malade qui souffre, l'arrêt brutal des opioïdes peut entraîner un syndrome de sevrage physique se manifestant par ces différents items. Si l'arrêt de la morphine doit être effectué, il faut qu'il soit progressif.

- c) La dépendance psychique n'existe pas chez le malade qui souffre. L'augmentation des doses ne traduit pas un phénomène d'accoutumance ou de tolérance mais une évolution de la pathologie qui entraîne une augmentation de la douleur. Chez le toxicomane, les phénomènes d'accoutumance, de dépendance physique et psychique existent bien entendu.

4. c)

- a) Il n'y a pas de posologie maximale pour la morphine, tant que le rapport bénéfice/risque est en faveur de la morphine.
- b) La dépression respiratoire est rare chez le patient qui souffre. C'est le médecin qui jugera de l'opportunité d'augmenter les doses de morphine tout en surveillant la fonction respiratoire.
- c) La constipation est pratiquement toujours présente lors du traitement morphinique (chute du péristaltisme intestinal, diminution des sécrétions intestinales, augmentation de la résorption de l'eau).
- d) L'augmentation de posologie doit être progressive. Elle est de 30 à 50 % sur 24 h avec la morphine *per os* en fonction du rapport efficacité/tolérance.
- e) La sédation peut apparaître en début de traitement. Elle apparaît également si l'augmentation des doses est trop rapide.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANONYME. — Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Conférence de consensus. Texte court. *Presse Med.*, 1999, 28, 9, 485-492.
- ANONYME. — Mieux soigner les malades en fin de vie (1^{re} partie : soins palliatifs chez l'adulte). *Prescrire*, 1997a, 17, 174, 431-439.
- ANONYME. — Soins palliatifs : utiliser largement la morphine orale. *Prescrire*, 1997b, 17, 176, 594-598.
- ANONYME. — Mieux soigner les malades en fin de vie (2^e partie : il n'y a pas que la douleur). *Prescrire*, 1997c, 17, 179, 829-839.
- CHAUVIN M. — *Les morphiniques*. Arnette Blackwell, Paris, 1993.
- COHEN T., LEMERCIER F., TIAH M. ET COMITÉ DE RÉDACTION. — Traitements de la douleur. *Dossiers du CNHIM*, 2000, XXI, 5-5, 8-200.
- DOMMERGUES J.-P., FOURNIER-CHARRIERE E. — *Douleur et Urgences chez l'enfant*. Arnette Blackwell, Paris, 1995.
- FICHES DE TRANSPARENCE. — *Antalgiques*. Comité français d'éducation pour la santé, Vanves, 1999.
- GIRAUD C., SARRUT B. — *Tables d'utilisation des médicaments*. Frison-Roche, Paris, 1998.
- HULTBORN R., GUNDERSEN S., RYDEN S. *et al.* — Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases : a randomized double-blind placebo controlled multicenter study. *Anticancer Res.*, 1999, 19, 4C, 3383-3392.
- MAX M.B., LYNCH S.A., MUIR J., SHOAF S.F., SMOLLER B., DUBNER R. — Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1250-1256.
- OMS, WORLD HEALTH ORGANISATION. — *Cancer pain relief*. WHO, Genève, 1986.
- OMS, WORLD HEALTH ORGANISATION. — *Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs*. Rapport du comité d'experts de l'OMS (Série de rapports techniques n 804), Genève, Suisse, 1990.
- SERRIE A., THUREL C. — *La douleur en pratique quotidienne*. Arnette Blackwell, Paris, 1994.
- SWEET W.H. — The treatment of trigeminal neuralgia. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 1507-1511.
- TAYLOR J.C., BRAUER S., ESPIR L.E. — Long term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad. Med. J.*, 1981, 5, 16-18.
- Vidal, Éditions 2007.
- WATSON C.P.N., VERNICH L., CHIPMAN M., REED K. — Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia : a randomised trial. *Neurology*, 1998, 51, 1166-1171.
- WATSON C.P.N. — The treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology*, 1995, 45 (suppl. 8), S58-S60.
- STEARDO L., LEO A., MARANO E. — Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. *Eur. Neurol.*, 1984, 23, 51-55.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	754
<i>Définition. Formes cliniques</i>	754
<i>Physiopathologie</i>	754
<i>Prévalence. Conséquences</i>	755
<i>Diagnostic</i>	755
<i>Médicaments utilisés</i>	756
Médicaments de la crise	756
Critères de choix thérapeutique	760
<i>Traitements non médicamenteux</i>	760
<i>Traitements de la crise</i>	760
Efficacité des traitements de la crise	760
Stratégie du traitement de la crise de migraine	761
<i>Traitements de fond</i>	762
Efficacité des traitements de fond	762
Stratégie du traitement de fond	762
<i>Traitements des populations et situations particulières</i>	763
Traitement de l'enfant	763
Traitement de la femme enceinte	764
Traitement des céphalées par abus médicamenteux	764
Optimisation thérapeutique	764
<i>Optimisation posologique</i>	764
Dans le traitement de la crise migraineuse	764
Dans le traitement de fond de la migraine	764
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	764
Traitement de la crise migraineuse	764
Traitement de fond de la migraine	768
<i>Conseils au patient</i>	769
CE QU'IL FAUT RETENIR	770
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	771
Références bibliographiques	772

36

Traitement de la migraine

Jean Grellet

*Praticien hospitalier, pharmacien,
maître de conférences,
laboratoire de pharmacocinétique
et pharmacie clinique,
université Victor-Segalen/Bordeaux-II
et CHU de Bordeaux, France*

Marie-Claude Saux

*Praticien hospitalier,
pharmacien, professeur,
laboratoire de pharmacocinétique
et pharmacie clinique,
université Victor-Segalen/Bordeaux-II
et CHU de Bordeaux, France*

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITION. FORMES CLINIQUES

La migraine est une céphalée chronique paroxystique, évoluant par crises entre lesquelles le patient ne souffre pas (intervalle libre). La fréquence, l'intensité et l'expression des épisodes migraineux varient de façon importante d'un sujet à l'autre et chez un même individu. La migraine est une maladie commune mais elle ne constitue qu'une des 13 variétés de céphalées répertoriées à ce jour.

L'*International Headache Society* (IHS, 2004) a établi une classification des migraines qui définit six types différents dont les plus fréquents sont les migraines sans aura (type 1.1), sans aura probable (type 1.6) et les migraines avec aura (type 1.2) (tableau 36.1)

► **Migraine sans aura**

Elle concerne 70 à 90 % des sujets migraineux. La crise de migraine est précédée plusieurs heures avant la céphalée, chez environ 50 % des migraineux, de signes annonciateurs ou « prodromes » que le malade apprend vite à reconnaître. Ces prodromes varient d'un sujet à l'autre mais sont relativement constants chez un même individu. Il s'agit principalement d'asthénie, de somnolence, de sensation de faim ou de troubles de l'humeur (irritabilité, euphorie).

Le tableau clinique de la crise elle-même est variable mais certains symptômes sont constants et utilisés pour le diagnostic. La céphalée est toujours présente. D'apparition rapidement progressive, sa durée est comprise entre 4 et 72 heures. Elle présente au moins deux des caractéristiques suivantes :

- temporale ou sus-orbitale typiquement pulsatile (en cadence avec le pouls) ;
- unilatérale (prédomine d'un seul côté de la tête) ;
- modérée ou sévère ;
- aggravée lors de l'effort physique ;

De plus, la céphalée est associée à au moins un des symptômes d'accompagnement suivants :

- nausées et/ou vomissements ;
- photophobie, phonophobie ou osmophobie (Silberstein, 2001).

La crise de migraine se termine habituellement par une phase de sommeil plus ou moins longue, le malade se réveillant avec une sensation de fatigue importante.

Certains patients se plaignent, à leur réveil, de symptômes résiduels tels que douleurs musculaires ou perte d'appétit.

► **Migraine avec aura**

Elle regroupe les termes anciens de migraine accompagnée, ophtalmique, hémiparésique, hémiparasthésique. Elle est moins fréquente puisqu'elle ne concerne que 10 à 30 % des cas.

La céphalée est, dans ce cas, précédée voire accompagnée d'une « aura » qui consiste en un dysfonctionnement neurologique transitoire, totalement réversible. Ce trouble

Tableau 36.1. Classification des migraines d'après l'*International Headache Society*, 2004.

1.1 Migraine sans aura**1.2. Migraine avec aura**

- 1.2.1 Migraine avec aura typique et céphalée
- 1.2.2 Migraine avec aura typique sans céphalée migraineuse
- 1.2.3 Migraine avec aura typique sans céphalée
- 1.2.4 Migraine familiale hémiparésique
- 1.2.5 Migraine sporadique hémiparésique
- 1.2.6 Migraine type basilaire

1.3. Syndromes périodiques de l'enfance, précurseurs possibles de la migraine ou associés à la migraine (vertige, hémiparésie alternante)**1.4. Migraine rétinienne****1.5. Complications de la migraine****1.6. Migraines sans aura probables remplissant l'ensemble des critères diagnostiques à l'exception d'un seul**

neurologique est d'abord focal puis s'étend progressivement en quelques minutes, réalisant le phénomène de « marche migraineuse ». Les symptômes régressent en moins d'une heure avant ou parallèlement à la céphalée. Les symptômes constituant l'aura migraineuse, variables d'un sujet à l'autre, sont par ordre de fréquence décroissante :

- des troubles visuels (migraine ophtalmique) touchant les deux yeux à type de :
 - scotome : zone de champ visuel où la vision est floue ou absente,
 - scotome scintillant : tache scintillante bordée par une ligne brisée au travers de laquelle le sujet ne distingue plus rien ;
- des troubles sensitifs de type paresthésie avec fourmillements et engourdissement débutant de façon localisée au niveau d'un ou plusieurs doigts puis s'étendant au bras et à la moitié du visage (« migraine hémiparésique ») ;
- des troubles de langage rares : aphasie = difficulté d'expression orale ou écrite et/ou de la compréhension (« migraine aphasique ») ;
- des troubles moteurs très rares : faiblesse musculaire (« migraine hémiparésique ») ou suppression de la motricité de la moitié du corps (« migraine hémiparésique »).

Les autres symptômes de la migraine avec aura sont les mêmes que ceux de la migraine commune mais la céphalée est généralement plus courte (6 à 8 heures) voire même absente.

À noter qu'un même patient peut alterner des migraines avec aura et des migraines sans aura.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la migraine est complexe et sa compréhension n'en est encore que très partielle. Différentes théories ont été proposées pour expliquer les phénomènes conduisant à la crise migraineuse.

Elles se divisent en :

- théories « vasculaires » pour lesquelles les crises de migraine résulteraient d'anomalies de vascularisation cérébrale :
 - shunt artérioveineux entraînant une ischémie cérébrale par diminution du débit sanguin pour Heyck (1969),
 - spasme vasculaire initial suivi d'une vasodilatation secondaire pour Graham (1938). La céphalée migraineuse dans ce cas résulterait d'une stimulation de récepteurs vasculaires à l'étirement conduisant à une activation secondaire de neurones périvasculaires (Willems, 2003);
- théories « neuroniques » pour lesquelles la migraine proviendrait de l'activation de structures neuronales et du relargage secondaire de neurotransmetteurs. Plusieurs auteurs ont suggéré que la migraine résulterait d'un processus de dépression corticale (Olesen, 1982). Celle-ci consisterait en une dépolarisation puis une inactivation de structures nerveuses du cortex, d'extension progressive, qui s'accompagnerait initialement d'une hyperémie puis d'une baisse de débit sanguin cérébral. Si cette théorie permet d'expliquer facilement certains symptômes comme les prodromes, elle se révèle incapable d'apporter une explication sur l'origine de la céphalée. Par ailleurs, le processus de dépression corticale n'a jamais pu être mis en évidence chez l'homme, contrairement à l'animal ;
- théorie « neurogénique » qui réconcilie les théories vasculaires et les théories neurologiques. Selon cette théorie, la céphalée migraineuse est la conséquence de la stimulation de structures nerveuses trigéminales conduisant à une inflammation et à dilatation des vaisseaux des méninges. Cette théorie neurogénique est fondée sur deux observations faites par Lance en 1983 et Moskowitz en 1992. Lance a démontré que la stimulation de certaines structures nerveuses conduisait à des modifications de flux sanguin identiques à celles observées dans la migraine. Par ailleurs, Moskowitz a observé que l'activation du nerf trijumeau entraînait une augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau de la dure-mère et de la pie-mère conduisant à un processus inflammatoire et à une stimulation des récepteurs périvasculaires de la douleur.

La tendance actuelle est donc de proposer une théorie « neurovasculaire » intégrant à la fois les hypothèses vasculaires et neuroniques et prenant en compte les données récentes sur le rôle de la sérotonine et de peptides pro-inflammatoires et algogènes.

Ainsi, le mécanisme physiopathologique proposé pour expliquer la crise migraineuse consiste en une perturbation neurovasculaire et s'appuie sur la notion de « seuil migrainogène » introduite par Lance en 1990.

Selon cette théorie :

- le déclenchement des crises migraineuses résulterait d'une sensibilité particulière des migraineux à « seuil migrainogène bas » vis-à-vis de stimuli endogènes (rythmes biologiques) ou exogènes (stress, lumière) ;
- les prodromes résulteraient de modifications de l'activité de l'hypothalamus sous l'action des mêmes stimuli ;

- les étapes physiopathologiques de la crise seraient alors les suivantes :

- activation de structures nerveuses du tronc cérébral entraînant une sécrétion noradrénergique conduisant à une agrégation plaquettaire puis à un relargage de sérotonine par les plaquettes,
- vasoconstriction de certaines artères cérébrales sous l'action de la sérotonine libérée entraînant une ischémie locale transitoire à l'origine de l'aura décrite par certains patients,
- chute brutale du taux de sérotonine plasmatique en raison de son catabolisme très intense,
- stimulation trigéminal entraînant la libération de neuropeptides inflammatoires (substance P, *Calcitonin Gene Related Peptide* [CGRP]) conduisant à une réaction inflammatoire au niveau de la dure-mère avec vasodilatation, extravasation plasmatique à l'origine d'une stimulation des récepteurs périvasculaires de la douleur.

Cette théorie est en accord avec l'hypothèse d'action des agonistes sérotoninergiques 5HT₁ qui agiraient sur la céphalée migraineuse en empêchant la libération de la substance P et du CGRP.

PRÉVALENCE. CONSÉQUENCES

La migraine est une maladie commune. Sa prévalence en France et dans les pays européens est estimée entre 12 et 15 % de la population (Henry, 1993 ; Stewart, 1994).

C'est une maladie qui demeure sous-diagnostiquée et l'on estime qu'en France 30 à 45 % des patients ignorent leur statut de migraineux. La migraine est une pathologie qui affecte toutes les tranches d'âge mais de façon variable. Si un enfant sur 10 à 20 environ souffre de migraines occasionnant des céphalées récurrentes (Annequin, 2005), la classe d'âge la plus exposée est celle des adultes de 30 à 40 ans. Par ailleurs, les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes avec un sexe ratio de 3 (Stewart, 1994). L'impact de cette maladie sur le plan de la santé publique est important compte tenu de son caractère invalidant et de son coût social en termes d'absentéisme professionnel et de consommation médicale. En Grande-Bretagne en 1982, 75 % des sujets souffrant de migraines estimaient que leur maladie avait un impact non négligeable sur leur vie sociale, familiale et professionnelle (Mullis, 1982). Aux États-Unis, le coût économique direct et indirect de cette pathologie est estimé à 17 billions de dollars (Goldberg, 2005). Ces constatations plaident en faveur d'une prise en charge plus performante et large de cette pathologie d'autant que des traitements efficaces sont désormais disponibles.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la migraine repose sur l'interrogatoire et la normalité de l'examen clinique. Son objectif est d'identifier les accès de céphalées caractéristiques (crises) séparés par des intervalles libres. Il est fortement recommandé de poser le diagnostic sur la base des critères définis par l'IHS (Anaes, 2003).

L'examen clinique et l'interrogatoire du patient devront s'attacher par ailleurs à :

- rechercher la présence de céphalées de tension fréquemment associées à la migraine et de céphalées induites par abus médicamenteux ;
- évaluer l'ancienneté de la maladie, identifier des facteurs favorisants des crises migraineuses et rechercher des antécédents familiaux.

La sévérité de la maladie et son impact socioprofessionnel sont des éléments importants d'orientation et d'évaluation de la stratégie thérapeutique. La tenue par le patient d'un agenda où sont reportés la date des crises, leur intensité, leur durée ainsi que les traitements mis en œuvre et leurs effets permet d'évaluer objectivement le handicap des migraineux et l'efficacité de leur prise en charge.

La réalisation d'examens complémentaires ne se justifie pas dans le cadre du diagnostic de la migraine. Scanner et IRM ne seront pratiqués qu'en cas de céphalée brutale et de présentation clinique inhabituelle.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Les médicaments utilisés pour le traitement de la migraine se divisent en deux grandes catégories :

- médicaments de la crise ;
- médicaments du traitement de fond.

Médicaments de la crise

Le traitement de la crise de migraine fait appel :

- à des médicaments non spécifiques comme les antalgiques périphériques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (qui ne seront pas développés dans ce chapitre) ;
- à des produits plus spécifiques comme les dérivés de l'ergot de seigle et les agonistes 5HT_{1B/D}.

► Antalgiques périphériques (tableau 36.2)

Les antalgiques périphériques utilisés dans le traitement de la migraine sont l'acide acétylsalicylique qui possède une action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire, le paracétamol (seulement antalgique et antipyrétique) et, dans une moindre mesure, la floctafénine et la noramidopyrine.

Leur mécanisme d'action dans la migraine n'est pas connu. Deux spécialités, *Migpriv* et *Céphalgan* sont des associations d'aspirine et de métoclopramide dont l'intérêt est de réduire les troubles digestifs et d'augmenter la biodisponibilité de l'aspirine.

Les antalgiques centraux (codéine, dextropropoxyphène) peuvent être associés à un ou plusieurs antalgiques périphériques : codéine – paracétamol, dextropropoxyphène – paracétamol.

Tableau 36.2. Antimigraineux non spécifiques utilisés dans le traitement de la crise migraineuse.

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Noms commerciaux	Différentes formes galéniques	Différents dosages
antalgiques périphériques	aspirine	<i>Aspégic</i>	Sachets poudre	100, 250, 500, 1 000 mg
		<i>Catalgine</i>	Sachets poudre	100, 250, 500, 1 000 mg
		<i>Aspirine UPSA</i>	Comprimés effervescents	500, 1 000 mg
	paracétamol	<i>Doliprane</i> <i>Effergal</i>	Sachets poudre	80, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 1 000 mg
		<i>Effergal</i>	Comprimés sécables ou effervescents Solution buv. pédiatr. 90 mL	500, 1 000 mg 2 mL = 60 mg
		<i>Dafalgan</i> <i>Geluprane</i>	Gélules Gélules	500 mg 500 mg
		<i>Paralyoc</i>	Lyocs	250, 500 mg
	floctafénine	<i>Idarac</i>	Comprimés	200 mg
antalgiques périphériques associés	aspirine + métoclopramide	<i>Céphalgan</i> <i>Migpriv</i>	Sachets buv	900 mg aspirine + 10 mg métoclopramide
	paracétamol + codéine	<i>Codoliprane</i> <i>Dafalgan codéiné</i> <i>Effergal codéiné</i>	Comprimés sécables Comprimés Comprimés effervescents	Paracétamol : 400 ou 500 mg Codéine : 20 ou 30 mg
	paracétamol + dextropropoxyphène ± caféine	<i>Propofan</i> <i>Di-Antalvic</i>	Comprimés sécables Gélules	Paracétamol : 400 ou 500 mg Dextropropoxyphène : 27 ou 30 mg ± caféine 30 mg
	paracétamol+noramidopyrine + caféine	<i>Salgydal à la noramidopyrine</i>	Comprimés Suppositoires	Noramidopyrine : 250-500 mg Codéine : 15-30 mg Paracétamol : 250-500 mg

Tableau 36.2. Antimigraineux non spécifiques utilisés dans le traitement de la crise migraineuse. (Suite)

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Noms commerciaux	Différentes formes galéniques	Différents dosages
AINS	ibuprofène	<i>Brufen</i> <i>Gélufene</i> <i>Nurofen</i> <i>Nureflex</i>	Comprimés, suppositoires Gélules Comprimés Susp. buvable flacon 150 mL	400-500 mg 200 mg 200 mg 20 mg/mL
	naproxène	<i>Apranax</i> <i>Naprosyne</i>	Sachets, suppositoires Comprimés, suppositoires	250, 500 mg 250, 500, 750, 1 000 mg
	diclofénac	<i>Voltaire</i>	Comprimés Suppositoires	25, 50 mg 25, 100 mg
	kétoprofène	<i>Profénid</i> <i>Bi-profénid</i> <i>Toprec</i>	Comprimés Suppositoires Gélules Sirop enf/nourr	100, 150 mg 100 mg 50 mg 1 mg/1 mL

Ce tableau n'est pas exhaustif et ne mentionne qu'une partie des spécialités, des formes et des dosages disponibles. Par ailleurs, de nombreux génériques sont commercialisés.

► Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS constituent une classe homogène sur le plan de leurs effets pharmacologiques et possèdent des propriétés intéressantes dans la migraine. Ils exercent des effets antalgiques périphériques et seraient par ailleurs capables de limiter le relargage de sérotonine par les plaquettes et d'exercer un effet sur l'inflammation supposée associée à la crise migraineuse.

Les AINS sont disponibles sous différentes présentations dont la forme suppositoire qui peut s'avérer utile lorsque les nausées et les vomissements gênent la prise orale.

► Dérivés de l'ergot de seigle

Il existe deux dérivés de l'ergot de seigle disponibles : le tartrate d'ergotamine dont l'intérêt est limité par ses effets indésirables et la dihydroergotamine (tableau 36.3).

• Tartrate d'ergotamine

L'ergotamine provoque une vasoconstriction périphérique généralisée et en particulier une vasoconstriction des artères cérébrales qui serait à l'origine de son action antimigraineuse. Ses effets pharmacologiques sont complexes, associant des effets agonistes dopaminergiques, antagonistes sérotoninergiques au niveau des récepteurs 5HT₂ (vasoconstricteurs) et à fortes doses agonistes α -adrénergiques. L'ergotamine est rapidement résorbée au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est relativement faible (60 %) mais est augmentée par association à la caféine. Elle est éliminée de façon relativement lente (demi-vie d'environ 20 heures) essentiellement par métabolisation hépatique, les métabolites étant retrouvés dans la bile et les fèces. Ce mode d'élimination est à l'origine d'interactions médicamenteuses et de contre-indications.

Tableau 36.3. Antimigraineux spécifiques utilisés dans le traitement de la crise migraineuse.

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Noms commerciaux	Différentes formes galéniques	Différents dosages
dérivés de l'ergot de seigle	ergotamine tartrate + caféine	<i>Gynergene caféiné</i>	Comprimé	1 mg
	dihydroergotamine	<i>Dihydroergotamine injectable Novartis</i>	Solution injectable sous-cutanée, IM et IV lente	1 mg/1 mL
		<i>Diergo-Spray</i>	Solution nasale	1 mL = 4 mg = 4 pulvérisations
agonistes sérotoninergiques 5HT ₁ (triptans)	sumatriptan	<i>Imigrane</i>	Sol. injectable sous-cutanée	6 mg/0,5 mL
			Comprimé	100 mg
			Solution nasale	10 mg/0,1 mL, 20 mg/0,1 mL
	zolmitriptan	<i>Zomig</i>	Comprimé	2,5 mg
		<i>Zomigoro</i>	Comprimé orodispersible	2,5 mg
	naratriptan	<i>Naramig</i>	Comprimé	2,5 mg
	élétriptan	<i>Relpax</i>	Comprimé	20 et 40 mg
	almotriptan	<i>Almogran</i>	Comprimé	12,5 mg

• Dihydroergotamine (DHE)

La dihydroergotamine a les mêmes propriétés pharmacologiques que l'ergotamine mais son action vasoconstrictrice périphérique est moindre. Sa biodisponibilité est élevée après administration par voie nasale et par voie parentérale, modes d'administration utilisés dans le traitement de la crise migraineuse.

La dihydroergotamine subit une élimination par métabolisation hépatique et expose également à des risques d'interactions médicamenteuses.

► Agonistes 5HT₁ ou triptans (tableau 36.3)

Cinq agonistes sérotoninergiques 5HT₁ sont disponibles en France en 2006 pour traiter la crise de migraine : le sumatriptan, le zolmitriptan, le naratriptan, l'élétriptan et l'almotriptan respectivement commercialisés sous les noms d'*Imigrane*, *Zomig* - *Zomigoro*, *Naramig*, *Relpax* et *Almogran*.

Ces cinq principes actifs font partie de la famille thérapeutique des triptans qui possèdent une structure chimique à noyau indole très proche de celle de la sérotonine.

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5HT₁ B/D sérotoninergiques vasculaires qui provoquent la vasoconstriction des vaisseaux cérébraux de la dure-mère. Ils se différencient par leur activité intrinsèque et leurs caractéristiques pharmacocinétiques. Les doses efficaces de triptans s'échelonnent de 2,5 mg pour le zolmitriptan à 100 mg pour le sumatriptan.

Les triptans sont rapidement résorbés après administration orale ou nasale mais leur biodisponibilité est très variable. Faible pour le sumatriptan (15 %), elle est plus élevée pour le zolmitriptan (40 %) et l'élétriptan (50 %) et atteint 60 à 70 % pour le naratriptan et l'almotriptan. Elle peut être réduite lors de la crise migraineuse (élétriptan).

Leurs modalités d'élimination sont également différentes. D'une manière générale, les triptans sont éliminés rapidement avec des demi-vies comprises entre 2 heures pour le sumatriptan et le zolmitriptan et 6 heures pour l'almotriptan. L'élimination du sumatriptan, du zolmitriptan et de l'élétriptan se fait essentiellement par métabolisme hépatique alors que le naratriptan et l'almotriptan s'éliminent à 70 % sous forme inchangée par voies rénale (50 %) et biliaire.

► Médicaments adjuvants

Ces médicaments n'ont pas d'action sur la crise de migraine mais sont prescrits en association avec les antimigraineux pour lutter contre certains symptômes associés aux céphalées. Il s'agit :

- d'antiémétiques comme le métoclopramide (*Primpéran*), la dompéridone (*Péridys*, *Motilium*), la métopimazine (*Vogalène*). Ils sont prescrits pour diminuer les nausées et les vomissements et favoriser la résorption des principes actifs ;
- d'anxiolytiques divers.

► Médicaments du traitement de fond

Les médicaments prescrits pour le traitement de fond de la migraine sont :

- les β -bloquants ;
- les antisérotoninergiques dérivés ou non de l'ergot de seigle.

D'autres produits sont également utilisés comme des antagonistes calciques : vérapamil (*Isoptine*), flunarizine (*Sibélium*) ; des α bloquants : indoramine (*Vidora*) ; des antiépileptiques : topiramate (*Epitomax*), valproate de sodium (*Depakine*), gabapentine (*Neurontin*) et des antidépresseurs : amitriptyline (*Laroxyl*).

Tableau 36.4. Antimigraineux utilisés dans le traitement de fond de la migraine.

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Noms commerciaux	Différentes formes galéniques	Différents dosages
antagonistes sérotoninergiques dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine	<i>Dihydroergotamine Novartis*</i>	Flacon gouttes buv	1 mg = 10 gouttes
			Comprimé sécable	3 mg
		<i>Tamik*</i>	Capsules	3 mg
		<i>Ikaran*</i>	Flacon gouttes	1 mg = 10 gouttes
			Comprimé LP	5 mg
		<i>Séglor*</i>	Gélules LP	5 mg
			Lyocs	5 mg
	méthysergide	<i>Désernil*</i>	Comprimé sécable	1,65 mg
β -bloquants	propranolol	<i>Avlocardyl*</i>	Comprimé sécable	40 mg
		<i>Avlocardyl LP*</i>	Gélule LP	80 et 160 mg
		<i>Propranolol Ratiopharm LP*</i>		
		<i>Hémipralon LP 80*</i>		

Tableau 36.4. Antimigraineux utilisés dans le traitement de fond de la migraine. (Suite)

Classes pharmacologiques	Principes actifs	Noms commerciaux	Différentes formes galéniques	Différents dosages
β-bloquants (suite)	métoprolol	<i>Lopressor</i>	Comprimé sécable	100 mg
		<i>Séloken</i>		
		<i>Lopressor LP*</i>	Comprimé LP	200 mg
		<i>Séloken LP*</i>		
	aténolol	<i>Ténormine</i> <i>Aténolol</i> <i>Betatop</i>	Comprimé	50 et 100 mg
	timolol	<i>Timacor</i>	Comprimé sécable	10 mg
antagonistes sérotoninergiques divers	oxétorone	<i>Nocertone*</i>	Comprimé sécable	60 mg
	pizotifène	<i>Sanmigran*</i>	Comprimé	0,5 mg
antagonistes calciques	flunarizine	<i>Sibelium*</i>	Comprimé sécable	10 mg
α-bloquants	indoramine	<i>Vidora*</i>	Comprimé	25 mg
antiépileptiques	topiramate	<i>Épitomax*</i>	Comprimé Gélule	25 et 50 mg
	valproate de sodium	<i>Depakine</i> <i>Nombreux</i> <i>génériques</i>	Comprimé Comprimé LP Solution buvable	200 mg 500 mg
	gabapentine	<i>Neurontin</i> <i>Nombreux</i> <i>génériques</i>	Comprimés Gélules	100, 300, 400, 600 et 800 mg
antidépresseurs	amitriptyline	<i>Laroxyl</i> <i>Elavyl</i>	Comprimé Solution buvable	25 et 50 mg 40 mg/mL

* Médicaments ayant l'indication AMM dans le traitement de fond de la migraine.

► β-bloquants

Les β-bloquants ayant démontré une activité dans le traitement de fond de la migraine sont des β-bloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque (tableau 36.4).

Le propranolol est la molécule de référence et dispose comme le métoprolol d'une AMM dans cette indication mais d'autres β-bloquants ont démontré leur efficacité : aténolol, timolol

Leur mécanisme d'action reste mal compris. Ont été évoqués : une vasoconstriction par blocage des récepteurs β et un effet anxiolytique. Le propranolol aurait également une action antisérotoninergique.

Le propranolol et le métoprolol ont des caractéristiques pharmacocinétiques proches. Ces deux principes actifs sont résorbés de façon rapide et importante mais leur biodisponibilité est réduite du fait d'un effet de premier passage hépatique.

Leur élimination se fait essentiellement par métabolisation hépatique (demi-vie de 4 h) avec formation de métabolites hydroxylés conservant une activité β-bloquante résiduelle pour le propranolol.

L'aténolol et le timolol sont résorbés de façon rapide au niveau du tractus intestinal et possèdent respectivement des biodisponibilités de 50 et 75 %. Ces deux β-bloquants sont

éliminés principalement par voie rénale avec des demi-vies de 9 heures pour l'aténolol et 4 h pour le timolol.

Tous les β-bloquants cités traversent la barrière fœto-placentaire et sont retrouvés dans le lait.

► Antisérotoninergiques (tableau 36.4)

La dihydroergotamine (DHE) est assez fréquemment utilisée dans le traitement de la migraine (tableau 36.4). Ses propriétés ont déjà été évoquées dans le paragraphe concernant les médicaments de la crise.

Elle est administrée dans ce cas principalement par voie orale pour laquelle la biodisponibilité est réduite (environ 30 %).

L'oxétorone (*Nocertone*) est un neuroleptique mineur ayant des effets antihistaminiques H1, α-adrénolytique et antisérotoninergique.

Le pizotifène (*Sanmigran*) est un dérivé tricyclique initialement proposé comme antidépresseur, possédant des propriétés antihistaminique, anticholinergique et antisérotoninergique au niveau des vaisseaux cérébraux et des plaquettes sanguines. Le pizotifène possède une biodisponibilité élevée. Son élimination est lente (demi-vie de 23 heures) et se fait par métabolisation hépatique en dérivés déméthylés et glucuronocconjugués.

Le méthysergide (*Desernil*) est un alcaloïde de l'ergot de seigle possédant une action antagoniste puissante de la sérotonine au niveau des récepteurs 5HT₂. Après administration orale, le méthysergide est rapidement résorbé mais sa biodisponibilité est faible (entre 10 et 15 %) en raison d'un fort effet de premier passage hépatique. Son élimination rapide se fait par métabolisation en un dérivé N déméthylé qui conserve une certaine activité antisérotoninergique.

► Autres médicaments

Ils appartiennent à différentes classes (tableau 36.4) :

- antiépileptiques : topiramate (*Epitomax*), valproate de sodium (*Depakine*), gabapentine (*Neurontin*). Le topiramate possède une AMM dans l'indication : traitement de fond de la migraine. Son mécanisme d'action reste à élucider. Une des hypothèses d'action proposée est une limitation de la stimulation des cellules nerveuses ;
- antagonistes calciques : vérapamil (*Isoptine*) et flunarizine (*Sibelium*). Leur effet dans la migraine pourrait être dû à un blocage de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires cérébrales ou à une modulation de l'activité des neurotransmetteurs ;
- α-bloquants : l'indoramine (*Vidora*) agirait par blocage des récepteurs α-vasculaires vasoconstricteurs ;
- antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (*Laroxyl*), clomipramine (*Anafranil*). Leur action dans la migraine semble indépendante de leur effet antidépresseur.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de la migraine repose sur trois approches complémentaires :

- l'instauration d'un traitement non médicamenteux prophylactique ;
- la mise en œuvre d'un traitement médicamenteux des crises ;
- l'instauration éventuelle d'un traitement médicamenteux de fond à visée prophylactique.

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

(Niederberger, 2004 ; Göebel, 2005)

L'objectif du traitement non médicamenteux de la migraine est de réduire l'intensité et la fréquence des crises. Cette approche doit systématiquement être conseillée au patient. Elle consiste à éviter les situations pouvant conduire à un déclenchement de crises migraineuses.

Certains facteurs inducteurs de crises sont bien connus et souvent identifiés par le patient lui-même : facteurs alimentaires (chocolat, alcool), hormonaux (règles, contraception), sensoriels (lumière, odeurs), situations de stress ou au contraire de détente (migraine du week-end). D'autres facteurs moins connus (sommeil prolongé,

hypoglycémie) doivent être recherchés par le médecin qui doit inciter le malade à les prévenir.

Les techniques de relaxation, de gestion du stress et de biofeedback peuvent être proposées aux migraineux car elles sont susceptibles de leur apporter des bénéfices en termes de réduction de la fréquence des crises. Ainsi, la technique de biofeedback, qui consiste en un contrôle volontaire de fonctions biologiques normalement sous contrôle involontaire, s'est révélée capable, dans un essai clinique contrôlé, d'améliorer la situation clinique chez 43 % des patients *versus* 17 % dans le bras témoin (Göebel, 2005). Enfin certaines pratiques comportementales simples semblent avoir un intérêt en limitant et en enravant les symptômes lors des crises migraineuses (voir conseils aux patients).

TRAITEMENTS DE LA CRISE

Les traitements de la crise sont à but curatif. Ils visent à faire disparaître la céphalée ainsi que les symptômes d'accompagnement ou au moins à en réduire la durée et/ou l'intensité pour permettre au patient une reprise d'activité.

Ce sont des traitements ponctuels, prescrits seuls ou associés à un traitement de fond. Quatre classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement de la crise de migraine : les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'ergot de seigle et les agonistes 5HT₁.

La plupart des médicaments n'agissent que sur la composante céphalalgique de la crise nécessitant la co-prescription de médicaments adjuvants pour traiter les symptômes d'accompagnement (nausées, etc.).

Le choix d'un traitement de la crise doit reposer sur des critères d'efficacité, de non-contre-indication et de bonne tolérance (se reporter aux tableaux 36.7 à 36.9 pour les effets indésirables et contre-indications).

Les essais cliniques fournissent des pourcentages de patients répondeurs mais il n'est pas possible de prévoir de façon fiable l'efficacité d'un médicament chez un patient donné. De ce fait, le traitement devra être individualisé tant en ce qui concerne le choix des médicaments que les posologies.

Efficacité des traitements de la crise

L'efficacité des traitements de la crise a été évaluée dans différents essais cliniques sur la base de leur capacité à faire régresser la céphalée. Dans quelques essais, l'évaluation a également porté sur les symptômes associés : nausées, photo/phonophobie. Les deux critères utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement sur la douleur étaient :

- l'existence d'une réponse partielle au traitement : amélioration de la céphalée ;
- l'existence d'une réponse totale, c'est-à-dire la disparition de la céphalée.

Dans les essais cliniques, l'évaluation est en général effectuée 2 heures après la prise médicamenteuse mais peut être poursuivie sur 24 heures pour juger de l'efficacité sur la récurrence de la céphalée migraineuse.

Dans les études, l'effet placebo est particulièrement significatif puisque 20 à 30 % des patients voient leur état s'améliorer sous placebo.

L'administration de 1 000 mg de paracétamol entraîne une amélioration de la céphalée 2 h après la prise chez 50 à 55 % des patients et 22 % voient leur douleur totalement disparaître (Lipton, 2000a). Des doses plus faibles (500-600 mg) sont sans effet significatif.

Associée ou non au métoclopramide, l'aspirine par voie orale exerce une efficacité sensiblement équivalente (57 % de patients améliorés 2 h après la prise) (Tfelt-Hansen, 1980; Ross-Lee, 1982; Oldman, 2002). En outre, l'association au métoclopramide s'accompagne d'une réduction des nausées. L'avantage de l'aspirine et du paracétamol résulte de leur facilité d'obtention et de leur coût réduit.

Administrés par voie orale, les AINS suivants : naproxène (750-1 250 mg) (Pradalier, 1985; Nestvold, 1985; Treves, 1992) kétoprofène (100 mg) (Karabestos, 1997), ibuprofène (200-400 mg) (Havanka-kanninen, 1989; Codispoti, 2001) et diclofénac (50-100 mg) (Karachalios, 1992; *The diclofenac K/Sumatripan group*, 1999) améliorent significativement la céphalée 2 heures après la prise. Leur efficacité est supérieure par voie IM puisque dans ce cas l'amélioration concerne 85 à 90 % des patients. En pratique clinique, l'efficacité des AINS se situe entre celle du paracétamol et celle des triptans.

Quelques études suggèrent un effet du dextropropoxyphène mais leur méthodologie contestable empêche de conclure quant à une réelle efficacité de ce traitement (Hakkarainen, 1980).

Les opioïdes n'ont pas démontré d'efficacité dans le traitement de la céphalée migraineuse. Leur place reste très limitée d'autant que leur utilisation expose à un possible mésusage.

L'ergotamine administrée par voie orale et la DHE administrée par voie nasale entraînent une disparition de la céphalée dans 60 à 70 % des cas, 2 heures après la prise (Hakkarainen, 1982; Pradalier, 1985; Dalhof, 1993; Silberstein, 1995). L'utilisation de l'ergotamine est pénalisée par la variabilité de sa pharmacocinétique et une tolérance limitée. Par contre, la DHE par voie nasale a une action rapide et elle est mieux tolérée. Actuellement ces dérivés de l'ergot de seigle sont supplantés par les triptans.

D'une manière générale, les triptans entraînent une réduction ou une disparition de la céphalée chez 65 à 70 % des patients 2 heures après la prise (Goadski, 1991; Nappi, 1994; Solomon, 1997; Klassen, 1997; Oldman, 2002). Il n'existe que de minimes différences d'efficacité et de tolérance des triptans lorsqu'ils sont utilisés aux posologies adéquates. Par contre, la voie d'administration influe sur leur efficacité. Ainsi, l'administration IM de 6 mg de sumatriptan a une efficacité supérieure à celle de la voie nasale (spray) (Cadé, 1991;

Akpunonu, 1995) qui elle-même est légèrement supérieure à la voie orale (Gawel, 2001).

La récurrence des céphalées est un problème important dans la prise en charge des crises migraineuses qui a été bien étudié dans les essais cliniques menés sur les triptans. Le taux de patients efficacement traités après 24 heures est compris entre 30 et 40 % quel que soit le triptan. Seul le naratriptan à la dose de 5 mg aurait une efficacité légèrement supérieure. À noter que certains triptans exerceraient un effet sur les symptômes associés.

Stratégie du traitement de la crise de migraine

Il existe trois stratégies différentes de traitement médicamenteux de la crise de migraine : la stratégie par paliers, la stratégie par stratification et la stratégie combinée (Lipton, 2000b; Olesen, 2005) (tableau 36.5).

Dans la stratégie par paliers, le traitement repose :

- en première intention sur l'utilisation des traitements les moins efficaces mais les moins coûteux : paracétamol, aspirine, AINS;
- en deuxième intention sur le recours aux triptans si le traitement initial ne s'est pas avéré efficace.

Dans la stratégie par stratification, le choix du traitement repose sur la sévérité des symptômes migraineux :

- en cas de crise légère, l'aspirine, le paracétamol ou les AINS sont utilisés;
- en cas de crise modérée à sévère, l'utilisation des triptans est d'emblée recommandée.

La stratégie combinée semble la plus logique et a été proposée dans les recommandations émises en 2003 par l'Anaes. Le choix du traitement est guidé par l'historique médicamenteux du patient et en particulier par l'efficacité et la tolérance des traitements antérieurs :

- si le patient a déjà été traité de façon efficace et bien tolérée par des médicaments non spécifiques : aspirine, paracétamol, AINS, il est recommandé de ne pas modifier le traitement;
- si le patient a déjà été traité de façon efficace et bien tolérée par de l'ergotamine ou des triptans, il est recommandé en l'absence d'escalade de doses ou d'une nouvelle contre-indication de ne pas modifier le traitement;
- si le patient était insuffisamment soulagé par son traitement ou s'il le supportait mal, celui-ci doit être reconsidéré :
 - dans le cas d'un patient ayant eu recours uniquement à des traitements non spécifiques, le médecin prescrira un triptan et proposera au malade de débiter le traitement des crises avec un antalgique ou un AINS, de prendre en dernier recours un triptan;
 - dans le cas d'un patient habituellement traité par ergotamine ou DHE, le recours à un triptan sera directement proposé,
 - dans le cas d'un patient déjà traité par triptan, il est nécessaire de tester l'efficacité du triptan sur 3 crises différentes pour conclure à son inefficacité, un

patient non répondeur pouvant le devenir ultérieurement. Dans le cas d'une inefficacité avérée : la réadministration d'une dose n'apporte que rarement une amélioration, le recours à une autre voie d'administration peut constituer un plus (voie nasale ou sous-cutanée pour le sumatriptan), et l'utilisation d'un autre triptan peut être proposée, un patient non répondeur à un triptan pouvant répondre à un autre agoniste 5HT₁.

Enfin, certaines associations peuvent améliorer l'efficacité thérapeutique. Il en est ainsi de l'association d'un triptan à un AINS chez les patients présentant des crises migraineuses avec céphalées de tension et de l'association triptan – métoclopramide pour ceux qui souffrent de vomissements et de nausées.

TRAITEMENTS DE FOND

Le traitement de fond de la migraine est prophylactique. Son objectif principal est de réduire la fréquence des crises migraineuses mais il peut également contribuer à réduire l'intensité des crises, à potentialiser la réponse aux traitements de la crise voire à diminuer la sensibilité aux facteurs déclenchants.

Efficacité des traitements de fond

De nombreux médicaments ont été proposés dans le traitement de fond de la migraine avec une efficacité plus ou moins prouvée.

Les médicaments majeurs du traitement de fond sont ceux qui ont démontré une efficacité réelle dans les essais cliniques de méthodologie acceptable : β -bloquants (Briggs, 1979; Diamond, 1987; Johannsson, 1987; Steiner, 1985; Pradalier, 1989; Soelberg-Sorensen, 1991; Linde, 2004) antisérotoninergiques (Pedersen, 1966; Spight, 1992), anticonvulsivants (Hering, 1992; Jensen, 1994; Mattew, 2001; Caviedes, 2001; Diener, 2004; Chronicle, 2004; Gracia-Naya, 2005), antagonistes calciques (Reveiz-Herault, 2003; Gracia-Naya, 2005), antidépresseurs (Bank, 1994). Dans ces essais, un médicament est considéré comme efficace lorsqu'il diminue d'au moins 50 % la fréquence des crises du patient. Sur la base de ce critère, le taux de patients répondeurs aux traitements majeurs est d'environ 50 %, aucun médicament n'ayant démontré de supériorité par rapport à un autre (Massiou, 2005). Seul le méthysergide aurait une efficacité supérieure mais son profil de tolérance limite son utilisation aux formes résistantes aux autres traitements. Les médicaments majeurs du traitement de fond sont présentés dans les tableaux 36.10 à 36.12 ainsi que leurs effets secondaires, contre-indications et posologies indiquées dans la migraine.

Les médicaments mineurs ont une efficacité qui n'a pas été réellement démontrée. Il s'agit en particulier de la DHE et de l'indoramine (Callahan, 1986; Demarez, 1987; Pothmann, 1989) (tableau 36.13).

Stratégie du traitement de fond

(Anaes, 2003; Gerard, 2004; Silberstein, 2006) (tableau 36.6) Le traitement de fond de la migraine est entrepris chez les patients dont les crises de migraine constituent une gêne notable en raison de leur fréquence, de leur intensité toujours sévère ou d'une résistance au traitement.

La décision d'un traitement de fond doit être prise au cas par cas en tenant compte :

- du caractère invalidant de la maladie ;
- des contraintes liées à ces traitements qui doivent être prescrits sur une longue durée (plusieurs mois) et exposent à des effets indésirables ;
- de l'efficacité relative de ces traitements qui ne réduisent que partiellement le nombre de crises et n'ont que peu d'effets sur la sévérité des crises restantes.

La mise en place d'un traitement de fond est également recommandée chez les patients ayant consommé durant les 3 derniers mois 6 à 8 fois des médicaments pour la crise, même si le traitement s'est avéré efficace, de manière à éviter l'abus médicamenteux.

L'instauration d'un traitement doit se faire sur la base d'une monothérapie (un seul médicament) orale en utilisant des doses croissantes de médicament jusqu'à obtention d'une posologie efficace et bien tolérée.

En première intention, le choix devra s'orienter vers un médicament majeur. En l'absence de différence significative en termes d'efficacité, le choix devra privilégier les médicaments avec AMM et tenir compte du contexte global du patient. Ainsi, un β -bloquant qui peut s'avérer intéressant chez un patient hypertendu peut être gênant chez un sportif de haut niveau voire peut aggraver une pathologie existante (asthme par exemple). Le choix devra bien entendu tenir compte des contre-indications, des effets secondaires et des interactions potentielles avec d'autres médicaments. Pour un patient donné, il n'est pas possible de prédire l'antimigraineux qui aura la meilleure efficacité et la meilleure tolérance et il sera de ce fait souvent nécessaire d'essayer plusieurs traitements avant de trouver le plus adapté.

Sur la base du rapport bénéfices/risques, le traitement de première intention devra faire appel de préférence à un β -bloquant ou à l'oxétorone.

En deuxième intention, les médicaments suivants pourront être utilisés : pizotifène, flunarizine, AINS, antiépileptiques, amitriptyline.

La flunarizine a une efficacité comparable à celle des β -bloquants mais son effet ne s'exerce que lentement après plusieurs mois de traitement. Le naproxène est également efficace dans la prophylaxie des migraines plus particulièrement pour la prévention des crises péri-ménstruelles (Sance, 1990). Ce médicament doit être réservé à une prophylaxie de courte durée en raison de sa mauvaise tolérance digestive. Les antiépileptiques qui ont démontré un effet dans la prophylaxie de la migraine peuvent constituer une alternative thérapeutique en particulier le topiramate qui possède cette indication.

Tableau 36.5. Stratégies thérapeutiques dans le traitement de la crise migraineuse.

Stratégie par paliers	Stratégie par stratification	Stratégie combinée (recommandation Anaes, 2003)
En première intention quelle que soit l'intensité de la crise : paracétamol, aspirine ou AINS ± antiémétiques En deuxième intention si inefficace : recours aux triptans	En cas de crise légère : aspirine, AINS ou paracétamol ± antiémétiques En cas de crises modérée à sévère : d'emblée un triptan	Patient déjà traité de façon efficace et bien tolérée par antalgiques non spécifiques, dérivés de l'ergot de seigle ou triptan : ne pas modifier le traitement Patient traité de façon insuffisamment efficace : – si traitement antérieur = antalgique, DHE ou ergotamine : proposer un triptan – si traitement antérieur = triptan : • s'assurer sur 3 prises que le triptan est inefficace • éventuellement augmenter la dose proposer un autre triptan

Tableau 36.6. Stratégie thérapeutique dans le traitement de fond de la migraine.

Traitement de 1 ^{re} intention	Traitement de 1 ^{re} intention en cas de contre-indication ou de 2 ^e intention	Traitement essentiellement de 3 ^e intention
β-bloquants Antisérotoninergique (oxétorone)	Antisérotoninergique (pizotifène) Antiépileptiques (topiramate, valproate de sodium, gabapentine) Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) Antagonistes calciques (flunarizine, vérapamil) α-bloquant (indoramide)*, DHE* en privilégiant les médicaments majeurs avec AMM	Antisérotoninergique (méthysergide)

* Médicaments mineurs d'intérêt limité par une moindre efficacité dans le traitement de fond de la migraine.

L'amitriptyline (*Laroxyl*) est un antidépresseur efficace dans le traitement de fond de la migraine particulièrement chez les sujets présentant aussi des céphalées de tension. Ce médicament est également utilisé pour traiter les malades en état de mal migraineux.

Le méthysergide (*Deserlyl*) est un antisérotoninergique possédant une activité importante dans le traitement de fond de la migraine. Ce médicament expose à de nombreux effets indésirables, certains bénins et d'autres parfois graves. Compte tenu de ce profil, il est indiqué en troisième intention dans la prophylaxie des crises de migraine résistantes, ne répondant pas aux autres traitements. Enfin, il faut noter que bien que son efficacité n'ait pas été clairement démontrée, la dihydroergotamine reste fréquemment utilisée. Son principal intérêt réside dans sa très bonne tolérance.

L'efficacité du traitement de fond sera évaluée après une période de traitement suffisamment longue, en général de 3 mois. L'utilisation d'un carnet de suivi rempli par le patient facilite cette évaluation. Le traitement sera jugé efficace s'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50 % mais d'autres critères peuvent être pris en compte comme l'intensité et la durée des crises restantes ainsi que la consommation résiduelle de traitements de la crise.

Si le traitement s'avère totalement efficace, il sera poursuivi pendant au moins 6 à 9 mois. Son arrêt pour alors être envisagé et celui-ci sera réalisé de manière progressive par diminution lente des doses.

Si le traitement s'avère inefficace ou insuffisamment efficace, une première possibilité, en l'absence d'effet secondaire, consiste à augmenter la dose. Si l'échec persiste, il faudra recourir à une autre monothérapie et le choix du médicament devra alors tenir compte de l'historique médicamenteux du patient. Il est à noter que l'échec d'un premier traitement par β-bloquant n'exclut pas la possibilité qu'un autre β-bloquant soit actif. Les associations n'ont pas prouvé de manière évidente leur intérêt dans le traitement de fond de la migraine et exposent à un risque accru d'effets indésirables. Si une association est envisagée, les médicaments utilisés devront avoir été testés préalablement seuls et leurs posologies respectives devront être réduites.

Enfin, en cas d'échecs répétitifs, le médecin devra évaluer l'observance et rechercher un éventuel abus médicamenteux.

TRAITEMENTS DES POPULATIONS ET SITUATIONS PARTICULIÈRES

Traitement de l'enfant

(Anaes, 2003 ; Annequin, 2005)

La migraine constitue la céphalée primaire la plus fréquente chez l'enfant avec une prévalence de 5 à 10 %. La présentation clinique est différente de celle de l'adulte. Les crises sont en général plus courtes, la céphalée bilatérale et les symptômes digestifs importants. Le diagnostic est essentiellement clinique basé sur les critères IHS de la migraine sans aura

probable (type 6). Les possibilités de traitement sont limitées car différents médicaments sont contre-indiqués (exemple : les triptans en dessous de 12 ans [sumatriptan] ou de 18 ans). Le traitement de la crise de migraine chez l'enfant fait appel en 1^{re} intention aux AINS : ibuprofène à la dose de 10 mg/kg à partir de 6 mois, diclofénac et naproxène à partir de 6 ans. L'aspirine ou le paracétamol sont également utilisés seuls ou en association au métoclopramide quel que soit l'âge. Chez les enfants de plus de 12 ans, le recours au sumatriptan par voie nasale est possible en cas d'échec au traitement de première intention. Le traitement préventif de fond doit être avant tout non médicamenteux. En effet, les thérapies comportementales cognitives et les techniques de relaxation se sont avérées supérieures dans les études à un traitement par β -bloquant. Le recours à un traitement pharmacologique ne sera envisagé qu'en cas d'échec du traitement non pharmacologique. Très peu d'études ayant évalué l'efficacité des traitements de fond chez l'enfant, on aura recours à l'arsenal thérapeutique de l'adulte. Les médicaments devront cependant être choisis en respectant les contre-indications liées à l'âge et prescrits à des doses les plus faibles possibles (Victor, 2003).

Traitement de la femme enceinte

De nombreux médicaments utilisés dans la prise en charge de la migraine sont contre-indiqués chez la femme enceinte (voir tableaux 36.7 à 36.13), ce qui limite de façon importante les choix thérapeutiques.

Le paracétamol est préconisé pour traiter les crises migraineuses, compte tenu de sa très bonne tolérance. En cas d'échec, le recours aux AINS est envisageable sauf durant le 3^e trimestre de la grossesse.

Le traitement de fond doit être limité au maximum. Il s'avère, en fait, rarement nécessaire compte tenu de la fréquente amélioration de la migraine durant la grossesse. Il est préférable de recourir à des méthodes non médicamenteuses de traitement. La prescription d'un β -bloquant reste possible.

Traitement des céphalées par abus médicamenteux

L'utilisation abusive d'antalgiques non spécifiques (paracétamol, opioïdes) et de triptans dans le contexte de la maladie migraineuse peut conduire à l'installation d'une céphalée chronique par abus médicamenteux (Lantéri-Minet, 2005). L'IHS définit les céphalées par abus médicamenteux (CAM) au travers de quatre critères diagnostiques : une céphalée présente plus de 15 jours par mois associée à un abus régulier depuis plus de 3 mois de médicaments destinés à traiter la céphalée et aggravée dans un contexte d'abus. Le quatrième critère diagnostique est un critère *a posteriori* puisqu'il concerne l'amélioration du patient après sevrage. Le traitement des CAM repose sur l'interruption de l'abus médicamenteux en cause (Anaes, 2004). Les modalités de ce sevrage ne sont cependant pas codifiées. En tant que mesure d'accompagnement au sevrage, l'Anaes recommande la prescription d'antidépresseurs tricycliques mais cette approche ne fait pas l'unanimité.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Dans le traitement de la crise migraineuse

La prise en charge de la crise migraineuse fait appel à des médicaments administrés principalement par voie extravasculaire (orale, nasale ou rectale). L'utilisation de la voie parentérale est envisageable en deuxième intention, pour la dihydroergotamine ou le sumatriptan.

L'administration doit être réalisée le plus précocement possible après apparition des symptômes, pour une efficacité maximale. Néanmoins, les triptans ne doivent pas être utilisés durant une phase d'aura sous peine d'accentuer ce phénomène. Les posologies, variables d'un sujet à l'autre, sont présentées dans les tableaux 36.7 à 36.9. En cas d'inefficacité, à l'issue de la première administration, une deuxième prise médicamenteuse rapprochée est possible pour la plupart des médicaments, mais il est nécessaire de respecter les doses maximales journalières (tableaux 36.7 à 36.9). Ceci est particulièrement vrai pour des principes actifs exposant à des effets indésirables graves (dérivés de l'ergot de seigle par exemple).

Dans le traitement de fond de la migraine

Le traitement de fond de la migraine se fait exclusivement par voie orale. D'une manière générale, le traitement doit débuter à doses progressives à la recherche du meilleur compromis entre efficacité et tolérance. Pour l'amitriptyline par exemple, la posologie doit être augmentée par paliers jusqu'à atteindre une dose efficace qui est, en moyenne, de 50 mg/jour lors d'un traitement chronique.

Les posologies usuelles des différents médicaments utilisés dans le traitement de fond de la migraine sont données dans les tableaux 36.10 à 36.13. Elles sont adaptées au patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance. L'administration est, dans tous les cas, journalière sauf pour le méthysergide pour lequel une fenêtre thérapeutique d'un à deux mois doit être respectée tous les six mois de manière à limiter le risque d'apparition d'une fibrose rétropéritonéale. L'arrêt d'un traitement de fond doit se faire de façon progressive.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Traitement de la crise migraineuse

Les traitements de la crise migraineuse sont des traitements ponctuels d'une durée généralement limitée. Ils sont néanmoins susceptibles de provoquer différents effets indésirables que l'on peut classer en 4 catégories : les réactions allergiques, les troubles digestifs, les effets indésirables liés aux phénomènes de vasoconstriction et les effets indésirables liés à l'abus/mésusage des médicaments. Ces traitements peuvent également être à l'origine d'interactions médicamenteuses significatives.

Tableau 36.7. Traitement de la crise migraineuse par les antalgiques périphériques :
posologie, effets indésirables, contre-indications.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
aspirine	<i>Voie orale :</i> Adultes : 1 à 2 g en 1 à 2 prises rapprochées <i>Max</i> : 6 g/24 h Enfants (moins de 10 ans) : 10 à 15 mg/kg en 1 prise <i>Max</i> : 50 mg/kg/jour	Troubles digestifs : gastralgies, hémorragies digestives Réactions allergiques Rarement : syndrome de Reye (enfant – jeune adulte) (encéphalopathie aiguë)	Ulcère gastro-duodénal en évolution Antécédents allergiques Maladies hémorragiques Grossesse (relative)
paracétamol	<i>Voie orale :</i> Adultes : 1 g en 1 prise <i>Max</i> : 4 g/24 h Enfants (moins de 15 ans) : 15 mg/kg en une prise. <i>Max</i> : 60 mg/kg/24 h <i>Voie rectale :</i> Enfants et nourrissons : 80, 150 ou 300 mg selon le poids		Insuffisance hépatique
floctafénine	<i>Voie orale :</i> Adultes : 200 à 400 mg en 1 à 2 prises	Réactions allergiques rares potentiellement graves	Allergies à la floctafénine ou autres fénines Association aux β -bloquants
aspirine + métoclopramide	<i>Voie orale :</i> Adultes : 900 mg aspirine 10 mg métoclopramide en 1 prise <i>Max</i> : 3 prises/jour	Liés à l'aspirine (voir ci-dessus) Liés au métoclopramide : – troubles neuropsychiques – syndromes extrapyramidaux – troubles endocriniens	Liées à l'aspirine (voir ci-dessus) Liées au métoclopramide : – phéochromocytome – antécédents de dyskinésies

Tableau 36.8. Traitement de la crise migraineuse par les dérivés de l'ergot de seigle :
posologie, effets indésirables, contre-indications.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
ergotamine + caféine	<i>Voie orale :</i> Adultes : 2 mg en 1 prise. Renouveler 1 fois si besoin après 30 min <i>Max</i> : 6 mg/jour 10 mg/semaine Enfants (> 10 ans) : moitié des doses	Troubles digestifs bénins : – nausées – vomissements Accident d'ergotisme et état de mal migraineux si non-respect des doses	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle Maladie artérielle oblitérante Insuffisance coronaire Hypertension artérielle Insuffisance hépatique sévère Association aux macrolides, sumatriptan et zolmitriptan Association aux β -bloquants
dihydro-ergotamine	<i>Voie nasale :</i> Adultes < 16 ans : 1 pulvérisation dans chaque narine = 1 mg à renouveler 1 fois si besoin après 15-30 min <i>Max</i> : 4 mg/jour et 24 mg/semaine <i>Voie injectable :</i> Adultes : 1 mg par voie S/C, IM, ou IV lente à renouveler 1 fois si besoin après 30 min <i>Max</i> : 2 mg/j et 8 mg/semaine	Troubles digestifs bénins : – nausées – vomissements Obstruction nasale/rhinorrhée pour la forme nasale Précordialgies pour la forme injectable Accident d'ergotisme et état de mal migraineux si non-respect des doses	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle Maladie artérielle oblitérante Insuffisance coronaire Hypertension artérielle Insuffisance hépatique sévère Association aux macrolides, sumatriptan et zolmitriptan Association aux β -bloquants

Tableau 36.9. Traitement de la crise migraineuse par les agonistes 5HT1 (triptans) posologie, effets indésirables, contre-indications.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
sumatriptan	Voie injectable Adultes : 6 mg en 1 injection S/C À répéter 1 fois au maximum sur 24 h Voie orale Adultes : 100 mg en 1 prise À répéter 3 fois au maximum sur 24 h Voie nasale Adultes : 10 à 20 mg en 1 pulvérisation dans 1 narine Max : 40 mg/24 h	Bouffées vasomotrices Vertiges Faiblesse/asthénie Nausées/vomissements Sensation de fourmillements/ chaleur Oppression thoracique Rares cas de spasmes coronariens	Enfant < 18 ans Infarctus du myocarde Coronaropathie HTA mal contrôlée Syndrome de Raynaud Artérite des membres inférieurs Antécédents d'AVC Troubles du rythme Associations avec : ergotamine, DHE, β -bloquants, antidépresseurs tricycliques
zolmitriptan	Voie orale Adultes : 2,5 mg en 1 prise À répéter 1 fois au maximum sur 24 h	<i>idem</i> sumatriptan	<i>idem</i> sumatriptan
naratriptan	Voie orale Adultes : 2,5 mg en 1 prise À répéter 1 fois au maximum sur 24 h	<i>idem</i> sumatriptan	<i>idem</i> sumatriptan
élétriptan	Voie orale Adultes : 40 mg en 1 prise À répéter 1 fois au maximum sur 24 h	<i>idem</i> sumatriptan	<i>idem</i> sumatriptan
almotriptan	Voie orale Adultes : 12,5 mg en 1 prise À répéter 1 fois au maximum sur 24 h	<i>idem</i> sumatriptan	<i>idem</i> sumatriptan

Tableau 36.10. Médicaments majeurs du traitement de fond de la migraine : posologie, effets indésirables, contre-indications des β -bloquants.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
propranolol	Voie orale Adultes : 40 à 160 mg/jour en 2 prises ou 1 prise (forme LP)	Fréquents : – asthénie transitoire – mauvaise tolérance à l'effort Rares : – insomnies – bradycardie asymptomatique – crise d'asthme – syndrome de Raynaud	Asthme/BPCO Bradycardie importante/BAV Syndrome de Raynaud Insuffisance cardiaque Associations avec : – dérivés de l'ergot de seigle, – floctafénine – inhibiteurs calciques – triptans (sauf naratriptan)
métoprolol	Voie orale Adultes : 100 à 200 mg/jour en 2 prises ou en 1 prise (forme LP)	<i>idem</i> propranolol	<i>idem</i> propranolol
aténolol	Voie orale Adultes : 50 à 100 mg/jour en 1 à 2 prises	<i>idem</i> propranolol	<i>idem</i> propranolol
timolol	Voie orale Adultes : 10 à 20 mg/jour en 1 à 2 prises	<i>idem</i> propranolol	<i>idem</i> propranolol

Tableau 36.11. Médicaments majeurs du traitement de fond de la migraine :
posologie, effets indésirables, contre-indications de la DHE et des antisérotoninergiques.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
oxétorone	<i>Voie orale</i> Adultes : 60 à 180 mg 1 à 3 comprimés en 1 prise le soir	Somnolence Rares : diarrhées nécessitant l'arrêt du traitement	Grossesse Alcool (potentialise la sédation)
pizotifène	<i>Voie orale</i> Adultes : 1,5 mg en 3 prises/jour, dose à atteindre progressivement Enfants (+ de 12 ans) : demi-dose	Fatigue/sédation Prise de poids	Grossesse Glaucome Adénome prostatique Alcool (potentialise la sédation)
méthysergide	<i>Voie orale</i> Adultes : 1,65 à 5,95 mg en 1 à 3 prises/jour, dose à atteindre par palier de 0,8 mg tous les 5-7 jours Attention : traitement séquentiel : 6 mois puis arrêt 1 mois.	Bénins et fréquents : – nausées – crampes – prise de poids – insomnie Graves et rares : fibrose rétropéritonéale (surveillance par VS – créatininémie)	Grossesse HTA non contrôlée Artérites Insuffisance coronarienne Atteintes pulmonaires Associations avec macrolides et triptans (sauf naratriptan)

Tableau 36.12. Autres médicaments majeurs du traitement de fond de la migraine :
posologie, effets indésirables, contre-indications.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
flunarizine	<i>Voie orale</i> Adultes : 10 mg/jour en 1 prise le soir Pas plus de 6 mois consécutifs Enfants > 10 ans : 5 mg/jour en 1 prise le soir	Prise de poids Somnolence-asthénie Troubles digestifs Rares : dépression et syndrome extrapyramidal	Grossesse Hypotension Bradycardie BAV Dépression Parkinson Association avec β -bloquants
vérapamil	<i>Voie orale</i> Adultes 240 mg/jour en 3 prises	Constipation opiniâtre Hypotension Œdèmes périphériques	Grossesse Hypotension Bradycardie BAV Association avec β -bloquants
topiramate	<i>Voie orale</i> : Adultes : 50 à 100 mg/j par paliers de 25 mg/semaine	Fréquents : – paresthésies – perte de poids – dépression Rares : myopies, lithiase rénale	Hypersensibilité aux sulfamides
valproate de sodium	<i>Voie orale</i> : Adultes : 500 à 1 000 mg/j	Nausées Somnolence Prise de poids Tremblements Atteinte hépatique	Insuffisance hépatique Hépatites
gabapentine	<i>Voie orale</i> : Adultes : 1 200 à 2 400 mg/j	Nausées/vomissements Somnolence Ataxie/vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine
amitriptyline	<i>Voie orale</i> : Adultes : 25 à 50 mg le soir	Sécheresse buccale Somnolence Prise de poids Hypotension orthostatique	Glaucome Adénome prostatique

Tableau 36.13. Médicaments mineurs du traitement de fond de la migraine : posologie, effets indésirables, contre-indications.

Principes actifs	Posologies dans la migraine	Effets indésirables	Contre-indications
indoramine	Voie orale Adultes : 50 mg/jour en 2 prises.	Somnolence Sécheresse buccale Allergie	Parkinson Hypersensibilité au produit
dihydroergotamine	Voie orale Adultes : 6 à 10 mg/jour en 3 prises aux repas Enfants : 1,5 à 4,5 mg/jour en 3 prises aux repas	Nausées Vomissements	Associations avec : – macrolides – triptans (sauf naratriptan)

► Réactions allergiques

Elles concernent essentiellement certains antalgiques périphériques : aspirine, floctafénine, noramidopyrine et AINS. Elles peuvent avoir, dans certains cas, des conséquences graves. Elles contre-indiquent l'usage de ces médicaments chez des patients présentant des antécédents allergiques à ces produits.

► Troubles digestifs

Ils sont observés avec les dérivés de l'ergot de seigle, les médicaments contenant de l'aspirine, les AINS. Ces troubles digestifs sont le plus souvent bénins : gastralgies, nausées, vomissements. Ils ne sont alors à l'origine d'aucune contre-indication mais sont susceptibles d'aggraver les symptômes d'accompagnement de la crise migraineuse. L'aspirine et les AINS exposent à des effets indésirables digestifs graves : ulcération de la muqueuse gastrique, hémorragies digestives à l'origine de leurs contre-indications chez les patients atteints de maladies hémorragiques ou porteurs d'ulcères gastro-duodénaux en poussée.

► Effets indésirables liés aux phénomènes de vasoconstriction

Ils sont le fait des agonistes 5HT₁ (triptans) et des dérivés de l'ergot de seigle. Les triptans sont à l'origine d'effets indésirables généralement bénins : oppression thoracique, bronchoconstriction, spasmes œsophagiens liés à une vasoconstriction périphérique non spécifique. Les spasmes coronaires initialement redoutés restent exceptionnels. Les contre-indications découlant de ces effets indésirables : coronaropathie, HTA mal contrôlée, antécédents d'AVC, artérites des membres doivent cependant être respectées.

L'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine et DHE nasale et parentérale) expose à la possible survenue de deux complications majeures : l'accident d'ergotisme et l'état de mal migraineux.

L'accident d'ergotisme correspond à une vasoconstriction périphérique généralisée se traduisant, sur le plan clinique, par des paresthésies des extrémités avec diminution des pouls pouvant conduire à une gangrène des doigts ou des pieds. Cet accident n'apparaît qu'en cas de dépassement des doses maximales ou en cas d'interaction médicamenteuse (macrolides).

L'état de mal migraineux correspond à une aggravation sévère de l'état du patient avec succession de crises. Cet état peut être observé en cas d'utilisation abusive de dérivés de l'ergot de seigle conduisant à une véritable accoutumance.

Ces deux complications majeures imposent :

- de respecter les schémas posologiques : doses maximales et fréquence des prises ;
- de veiller aux contre-indications (tableaux 36.8 et 36.9).

► Interactions médicamenteuses

L'utilisation des traitements médicamenteux de la crise de migraine expose à d'assez nombreuses interactions médicamenteuses qui doivent être connues, compte tenu de leurs conséquences potentielles. Elles concernent :

- soit des médicaments de la crise de migraine entre eux : dérivés de l'ergot de seigle et triptans (sauf naratriptan) ;
- soit des médicaments de traitement de fond et des médicaments de la crise : par exemple, les β -bloquants et la floctafénine, les dérivés de l'ergot de seigle ou les antidépresseurs tricycliques et les triptans (sauf le naratriptan) ;
- soit des médicaments de la crise et des médicaments divers : dérivés de l'ergot de seigle et macrolides, AINS et diurétiques, AINS et antihypertenseurs.

Traitement de fond de la migraine

Les effets indésirables et contre-indications des traitements de fond de la migraine dépendent des classes pharmacologiques utilisées.

► β -bloquants

Ils peuvent provoquer des troubles bénins de type asthénie, insomnie, bradycardie asymptomatique qui peuvent être gênants pour certains malades (sujets jeunes, sportifs) et des troubles plus graves mais rares : crise d'asthme, syndrome de Raynaud.

Leurs contre-indications découlent directement de ces effets indésirables. Leur utilisation expose à des interactions médicamenteuses, en particulier avec d'autres médicaments du traitement de la migraine : antagonistes calciques, triptans, dérivés de l'ergot de seigle. Ils sont par ailleurs considérés comme substances dopantes.

► Dérivés de l'ergot de seigle

Ils sont utilisés par voie orale dans le traitement de fond de la migraine et peuvent être à l'origine de troubles digestifs bénins : nausées, vomissements. Ces effets peuvent être réduits en prenant ces médicaments au cours des repas. Si la tolérance de la dihydroergotamine administrée par voie orale est bonne, il n'en est pas de même pour le méthysergide. Ce médicament peut conduire à une prise de poids et expose le malade à un effet indésirable grave : la fibrose rétro-péritonéale. Cet effet indésirable oblige à respecter une fenêtre thérapeutique de un à deux mois et impose une surveillance biologique du malade. Toute modification de la vitesse de sédimentation ou de la créatininémie doit conduire à l'arrêt immédiat du médicament. Par ailleurs, la prescription des dérivés de l'ergot de seigle expose à des risques d'interactions avec les macrolides et les triptans (sauf naratriptan).

► Autres antisérotoninergiques (oxétorone et pizotifène)

Ils sont essentiellement à l'origine d'effets indésirables centraux : fatigue, somnolence.

► Antagonistes calciques

Les effets indésirables des antagonistes calciques et leurs contre-indications résultent de leurs effets cardio-vasculaires et de leur tératogénicité chez l'animal. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de grossesse, d'hypotension, de troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque. Ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients dépressifs ou présentant des symptômes extrapyramidaux.

► Autres

Les autres médicaments utilisables dans le traitement de fond de la migraine ont des effets indésirables variés. L'indoramine, à propriétés antihistaminiques, peut provoquer somnolence et sécheresse buccale, mais ces effets sont en général transitoires. L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les sujets âgés en raison de ses effets anticholinergiques qui la contre-indique en cas d'adénome prostatique, glaucome, hypotension. Enfin, les effets indésirables du valproate de sodium consistent en des nausées, tremblements, alopécie et prise de poids. À noter que la prise de poids est un effet secondaire commun à plusieurs médicaments de fond qui est parfois mal vécu par les patients et qui peut être à l'origine d'un refus du traitement.

CONSEILS AU PATIENT

Différents conseils peuvent être prodigués au patient par le pharmacien concernant la prise en charge de sa maladie migraineuse en complément des recommandations formulées par le médecin.

Certains de ces conseils relèvent d'approches thérapeutiques non médicamenteuses qui trouvent leur légitimité dans une certaine efficacité et dans l'absence quasi totale d'effets indésirables.

Les mesures d'hygiène de vie font partie de ces thérapeutiques non médicamenteuses.

Elles consistent à éviter les circonstances ou facteurs déclenchants les crises de migraines et donc à proposer différentes attitudes telles que régime alimentaire, pratique régulière du sport, etc.

La composante psychologique est prépondérante chez le malade migraineux et le stress est, de toute évidence, un des facteurs aggravants de la maladie. Dans ce contexte, certaines techniques comportementales peuvent être proposées pour prévenir l'apparition de crises. Les méthodes sont nombreuses, basées sur la relaxation, le contrôle des fonctions neurovégétatives : training autogène, auto-hypnose, thalassothérapie.

Certaines pratiques simples peuvent aussi avoir un intérêt dans le traitement de la crise migraineuse, en limitant ou en enrayant les symptômes.

Le repos au lit en atmosphère sombre et silencieuse ou un épisode de sommeil de courte durée sont assez souvent efficaces pour réduire l'intensité et la durée de la crise.

La compression de la tempe ou l'application d'eau froide sur le visage auraient également une certaine efficacité.

Les conseils à donner au patient doivent, bien sûr, concerner le bon usage des médicaments. Le pharmacien devra attirer l'attention du patient sur :

- la nécessité de respecter les doses maximales des médicaments utilisés dans le traitement de la crise migraineuse (en particulier les dérivés de l'ergot de seigle et triptans) ;
- le risque de somnolence ou de vertige lors de la prise de triptans, oxétorone, pizotifène, flunarizine, indoramine ;
- le risque de prise de poids sous certains médicaments ou au contraire de perte de poids (topiramate) ;
- le risque associé à un abus de médicaments de la crise, toutes classes confondues (risque de céphalées chroniques) ;
- la nécessité de réduire progressivement les doses à l'arrêt du traitement chronique en particulier pour les β -bloquants et le méthysergide (sauf en cas d'effets indésirables graves) ;
- l'existence d'assez nombreuses interactions médicamenteuses qu'il convient d'éviter et qui doivent conduire à une vigilance particulière avec les médicaments de traitement de la crise.

Les conseils pourront également porter sur les modalités d'administration : prise des dérivés de l'ergot de seigle durant les repas lors d'un traitement chronique pour limiter l'incidence des troubles digestifs.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Épidémiologie

Migraine = céphalée chronique paroxystique évoluant par crises entre lesquelles le patient ne souffre pas.

Prévalence = 12 à 15 % de la population générale. Touche tous les âges mais pic de fréquence entre 30 et 40 ans et prédominance féminine (sexe ratio de 3).

Clinique. Diagnostic

Diagnostic essentiellement clinique sur la base des critères de l'IHS.

Les expressions cliniques de la migraine sont très variées mais deux formes prédominent :

- migraine sans aura (70 à 90 % des patients) : céphalée pulsatile et/ou unilatérale et/ou modérément sévère et/ou aggravée par l'effort plus ou moins associée à vomissements, photo/phonophobie ;
- migraine avec aura (10 à 30 % des patients) : céphalée précédée d'un dysfonctionnement neurologique transitoire totalement réversible.

Physiopathologie

Incomplètement connue. Différentes hypothèses ont été proposées et globalement reprises dans une théorie « neurovasculaire » intégrant à la fois les dysfonctionnements neurologiques, vasculaires, les phénomènes inflammatoires et prenant en compte les données récentes sur le rôle de la sérotonine et de peptides pro-inflammatoires et algogènes.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de la migraine repose sur trois approches complémentaires :

- l'instauration d'un traitement non médicamenteux prophylactique qui doit être systématiquement proposé au patient ;
- la mise en œuvre d'un traitement médicamenteux des crises ;
- l'instauration éventuelle d'un traitement médicamenteux de fond à visée prophylactique.

Traitement médicamenteux de la crise (adulte)

But : limiter les symptômes, réduire la durée de la crise et accélérer la reprise d'activités.

Dans la stratégie par paliers, le traitement de la crise est débuté quelle que soit son intensité par un médicament non spécifique avec recours à un triptan en cas d'inefficacité.

Dans la stratégie par stratification, les crises légères sont traitées par des médicaments non spécifiques alors que les crises modérées à sévères sont directement prises en charge par un triptan.

Dans la stratégie combinée recommandée par l'Anaes en 2003, le traitement repose sur l'historique médicamenteux du patient :

- en cas de traitement antérieur efficace quel qu'il soit, ce traitement est maintenu ;
- en cas de traitement antérieur insuffisamment efficace, on a recours à l'usage de triptans.

Traitement médicamenteux de fond (adulte)

But : limiter la fréquence et l'intensité des crises migraineuses.

Instauration du traitement : uniquement chez les patients pour lesquels la fréquence et l'intensité des crises constituent une gêne réelle ou en cas de surconsommation de médicaments de la crise.

Principes du traitement :

- repose sur une monothérapie ;
- en première intention : β -bloquants ou oxétorone ;
- en deuxième intention ou en cas de CI aux médicaments de première intention : pizotifène, anticonvulsivants, antagonistes calciques, antidépresseurs en privilégiant les médicaments avec AMM ;
- en troisième intention : méthysergide en raison de son profil de tolérance.

Conseils aux patients

Diverses thérapeutiques médicamenteuses peuvent être conseillées au patient simultanément à la prise en charge médicamenteuse : techniques comportementales et mesures d'hygiène de vie (évitement des facteurs déclenchants)

Concernant les traitements médicamenteux, les conseils doivent porter sur :

- le respect des doses maximales dans le traitement de la crise ;
- l'existence d'interactions médicamenteuses en particulier entre les traitements de fond et de la crise ;
- les effets indésirables et la conduite à tenir en cas de survenue ;
- le risque d'abus médicamenteux lié à la surconsommation de traitements de la crise ;
- l'intérêt de tenir un agenda des crises pour évaluer l'efficacité du traitement.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Mme Laure F., 25 ans, consulte son médecin en raison de l'aggravation de ses migraines. Cette jeune femme souffre depuis l'âge de 15 ans de céphalées qu'elle décrit comme une douleur unilatérale droite, pulsatile associée à des nausées, des vomissements et à une photophobie. Elle présente parfois précédant la céphalée des symptômes visuels à type de scotomes scintillant.

La fréquence des crises s'est accrue depuis quelques semaines avec 2 à 3 crises par mois. Ces crises se manifestent le plus souvent le week end.

QUESTIONS

1. Sur quels critères peut être posé le diagnostic de migraine?

La prise en charge de ces migraines a été réalisée pendant plusieurs années par la malade elle-même en utilisant des antalgiques non spécifiques. Elle consomme à l'heure actuelle des quantités importantes de paracétamol pour traiter ses crises.

2. Un traitement de fond de la migraine doit-il être proposé à cette patiente?

Le médecin prescrit lors de cette consultation le traitement suivant :

- Ténormine (aténolol) : 1 comprimé à 50 mg/jour ;
- paracétamol 1 g en cas de crise.

3. La prescription d'un β -bloquant à Mme Laure F. est elle justifiée?

4. Quels conseils donner à cette patiente?

Mme Laure F. consulte son médecin 3 mois plus tard suite à un début de grossesse.

5. Que peut faire le médecin dans cette situation?

- de la fréquence des crises (2-3 crises par mois) ;
- de la gêne occasionnée par ces crises ;
- de l'abus médicamenteux en antalgiques non spécifiques qui risque d'aggraver la maladie migraineuse de cette patiente.

3. Le choix d'un β -bloquant comme thérapeutique de fond de première intention s'inscrit totalement dans les recommandations actuelles. Ces traitements ont une efficacité démontrée bien qu'inconstante sur la fréquence des crises. La présentation particulière des crises le week-end suggère un lien avec un état d'anxiété et de stress lié au travail. Ceci constitue un argument supplémentaire à la prescription d'un β -bloquant chez cette patiente. Il serait souhaitable par ailleurs de conseiller à cette patiente des techniques de relaxation et de gestion du stress.

Le traitement par β -bloquant est débuté à dose modérée (50 mg/jour). En l'absence de toute urgence dans la prise en charge de cette maladie, l'objectif est de rechercher la dose efficace la plus faible possible et de juger de la tolérance au traitement.

L'efficacité et la tolérance seront évaluées si possible au travers de la tenue d'un agenda des crises :

- sur la fréquence des crises et leur sévérité ;
- sur l'apparition d'effets indésirables : fatigabilité à l'effort, hypotension, baisse significative du rythme cardiaque ;
- sur la consommation résiduelle de médicaments de traitement de la crise.

4. Cette malade doit être informée :

- des effets indésirables potentiels des β -bloquants : fatigabilité, hypotension ;
- des interactions médicamenteuses avec ces médicaments contre-indiquant leur utilisation avec différents produits du traitement de la crise : floctafénine, dérivés de l'ergot de seigle, triptans.

L'attention de cette patiente doit également être attirée sur la surconsommation de médicaments de la crise et sur ses risques.

5. La grossesse de Mme Laure F. pose le problème du maintien du traitement de fond par β -bloquant. Deux arguments plaident en faveur de son arrêt :

- fréquente amélioration des migraines lors de la grossesse ;
- soucis de réduire au minimum l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte.

Une prise en charge non médicamenteuse pourrait être alors proposée avec un traitement des éventuelles crises par des antalgiques non contre-indiqués (paracétamol). Le maintien d'un β -bloquant est néanmoins possible.

RÉPONSES

1. Le diagnostic de migraine est facilement établi, essentiellement sur la base des signes cliniques.

Cette malade présente des épisodes de céphalées comportant trois symptômes caractéristiques des crises migraineuses :

- caractère pulsatile et unilatéral de la céphalée ;
- nausées et vomissements ;
- photophobie.

Certaines crises sont par ailleurs associées à des troubles ophtalmiques caractéristiques d'une aura.

2. Le recours à un traitement de fond de la migraine se justifie chez cette patiente du fait :

années à l'aide de traitements antalgiques non spécifiques : aspirine, AINS.

En 2000, cette patiente a vu son état s'aggraver. Compte tenu de la fréquence des crises (1 par semaine), de leur durée, de la présence de symptômes associés (nausées) et de la gêne globale, son médecin traitant décide alors de mettre en place un traitement de fond par propranolol et *Séglor* (dihydroergotamine).

Ce traitement s'est révélé efficace pendant environ 2 ans, les crises restantes étaient traitées de manière satisfaisante par antalgiques non spécifiques associés à du métoclopramide.

En 2002, l'état de cette patiente s'aggrave à nouveau avec recrudescence des crises. Les traitements par antalgiques non spécifiques s'avèrent maintenant peu ou pas efficaces conduisant cette patiente à se traiter avec *Diergo spray*. Son médecin traitant décide de mettre en place un traitement par *Desernyl* (méthysergide).

QUESTIONS

1. Existe-t-il à ce stade des alternatives au traitement par méthysergide ?
2. Quelles sont les modalités de mise en œuvre et de surveillance de ce traitement ?
3. Quels conseils donner à ce patient concernant son traitement de la crise ?

Ce traitement se révèle efficace mais doit être interrompu pendant 2 mois début 2003.

4. Quelles solutions thérapeutiques peut-on proposer pendant cette fenêtre de traitement ?

Finalement le médecin profite de cette interruption pour faire essayer à Mme MIG l'*Imigrane* (sumatriptan) en spray tout en lui demandant de tenir un agenda des crises.

5. Expliquez ce choix.

À l'issue de 18 mois de traitement par *Desernyl*, le médecin décide de mettre en place à nouveau un traitement de fond par β -bloquant.

6. Ce choix vous paraît-il justifié ?

RÉPONSES

1. Dans le cas de cette patiente, le traitement de fond par propranolol est en échec. Le méthysergide constitue une alternative thérapeutique compte tenu de la bonne efficacité de ce dérivé de l'ergot de seigle dans le traitement de fond de la migraine. Néanmoins, ce médicament reste un traitement de troisième intention compte tenu de ses effets secondaires potentiels. À ce stade, d'autres traitements auraient pu être envisagés comme l'oxétorone, le topiramate, etc. Une prophylaxie non médicamenteuse devrait également être proposée.
2. L'instauration de ce traitement doit se faire à doses progressives par paliers de 0,8 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. L'efficacité du traitement sera jugée au minimum au bout de 2 mois. La tenue d'un agenda des crises est souhaitable pour pouvoir évaluer de manière objective cette efficacité. La possible survenue sous méthysergide d'une fibrose rétro-péritonéale impose une surveillance biologique de ce traitement (vitesse de sédimentation et créatininémie). De plus, une fenêtre thérapeutique de 1 à 2 mois doit être respectée au bout de 6 mois de traitement.
3. La mise en place d'un traitement de fond n'exclut pas la prise en charge d'éventuelles crises résiduelles par des traitements de la crise. Il faut informer la patiente des risques d'interactions médicamenteuses entre le méthysergide et différents médicaments de traitement de la crise comme les dérivés de l'ergot ou les triptans qui de ce fait sont contre-indiqués.
- 4, 5. L'arrêt du traitement de fond durant la fenêtre thérapeutique expose à une possible recrudescence des crises. Deux alternatives sont possibles : soit prescrire un autre traitement de fond pendant cette période soit gérer au mieux les crises migraineuses. Dans le cas de cette patiente, le médecin a opté pour cette solution et a profité de la fenêtre thérapeutique pour tester sur cette patiente l'efficacité d'un triptan qui était contre-indiqué sous méthysergide.
6. L'échec d'un premier traitement par propranolol n'exclue pas l'utilisation ultérieure d'autres β -bloquants parmi ceux qui ont démontré leur efficacité dans le traitement de fond de la migraine (météoprolol, aténolol). En effet, un autre β -bloquant peut s'avérer efficace dans ces conditions.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AKPUNONU B.E. *et al.* — Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department : a multicentre study. *Ann. Emerg. Med.*, 1995, 25, 4, 464-469.

ANAES — Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé — Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant : Aspects cliniques et économiques. *Rev. Neurol.*, 2003, 159, 126-135.

ANAES — Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé — Recommandations pour la pratique clinique. Céphalées chroniques quotidiennes : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge. 2004, <http://www.anaes.fr>.

ANNEQUIN D. — Migraine de l'enfant. *Rev. Neurol.*, 2005, 161, 6-7, 687-688.

BANK J. — A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*, 1994, 34, 476-478.

- BRIGGS R.S., MILLAC P.A. — Timolol in migraine prophylaxis. *Headache*, 1979, 19, 379-381.
- CADY R.K. — Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA*, 1991, 265, 2831-2835.
- CALLAHAM M., RASKIN N. — A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache*, 1986, 26, 168-171.
- CAVIEDES B.E., HERRANZ J.L. — Use of antiepileptic drugs in non epileptic disorders. *Rev. Neurol.*, 2001, 33 (3), 241-249.
- CHRONICLE E., MULLENER W. — Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis, *Cochrane Data Base Syst. Rev.*, 2004, 3, CD003226.
- CODISPOTI J.R. *et al.* — Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache*, 2001, 41, 665-679.
- DAHLOF C. — Placebo controlled trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*, 1993, 13, 166-171.
- DEMAREZ J.P., DARBEAU D., CAUQUIL J. — Dihydroergotamine prophylaxis in migraine. *Cephalalgia*, 1987, 9 (Suppl. 6), 448-450.
- DIAMOND S. *et al.* — Long-term study of propranolol in migraine prophylaxis : a double-blind cross-over multicentre study. *Headache*, 1987, 27, 457-458.
- DIENER H.C., Tfelt-Hansen P., DAHLOF C. *et al.* — Topiramate in migraine prophylaxis - Results from a placebo-controlled trial with propranolol as active control. *J. Neurol.*, 2004, 251, 943-950.
- GAWEL M.J. *et al.* — A systematic review of the use of triptans in acute migraine. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2001, 28, 30-41.
- GERARD G., LANTIERI-MINET M., LUCAS C., VALADE D. — French society for the diagnosis and management of migraine headache. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin. Ther.*, 2004, 26 (8), 1305-1318.
- GOADSKY P.J. *et al.* — Oral sumatriptan in the acute migraine. *Lancet.*, 1991, 338, 782-783.
- GÖBEL H. — Non pharmaceutical treatment of migraine. *Rev. Neurol.*, 2005, 161, 6-7, 685-686.
- GOLDBERG L.D. — The cost of migraine and its treatment. *Am. J. Manag. Care*, 2005, S62-S67.
- GRACIA-NAYA M., LATORRE-JIMENEZ A.M. — Topiramate or flunarizine in the preventive treatment of migraine. A comparative study of two series of cases. *Rev. Neurol.*, 2005, 41 (12), 705-708.
- GRAHAM J.R., WOLFF H.G. — Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. In: *The circulation of the brain and spinal cord, a symposium on blood supply*. Williams and Wikkins, Baltimore, 1938.
- HAKKARAINEN H., ALLONEN H. — Ergotamine vs metoclopramide vs their combination in acute migraine attacks. *Headache*, 1982, 22, 10-12.
- HAKKARAINEN H., QUIDING H., STOCKMAN O. — Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. *J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 20 (10), 590-595.
- HAVANKA-KANNIANEN H. — Treatment of acute migraine attack : ibuprofen and placebo compared. *Headache*, 1989, 29, 507-509.
- HENRY P., DURU E., CHAZOT G., DARTIGUES J.-F. et le GROUPE DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE DE LA MIGRAINE. — In: *La migraine en France*. Montrouge, John Libbey, 1993, 27-48.
- HERING R., KURITZKY A. — Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine : a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*, 1992, 12, 81-84.
- HEYCK H. — Pathogenesis of migraine. *Res. Clin. Study Headache*, 1969, 2, 1-28.
- JENSEN R., BRINCK T., OLESEN J. — Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology*, 1994, 44, 647-651.
- INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. — International Classification of headache disorders. *Cephalalgia*, 2004, 24 (suppl. 1), 1-160.
- JOHANSSON V. *et al.* — Atenolol in migraine prophylaxis : a double-blind cross-over multicenter study. *Headache*, 1987, 27, 372-374.
- KARABETSOS A., KARACHALIOS G.N., BOURLINOU P., REPPA A., KOUTRI R., FOTIADOU A. — Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*, 1997, 37, 12-14.
- KARACHALIOS G.N., FOTIADOU A., CHRISIKOS N., KARABETSOS A., KEHAGIOGLIOU K. — Treatment of acute migraine with diclofenac sodium : a double-blind study. *Headache*, 1992, 32 (2), 98-100.
- KLASSEN A. *et al.* — Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. *Neurology*, 1997, 49, 1485-1490.
- LANCE J.W., LAMBERT G.A., GOADSBY P.J., DUCKWORTH J.W. — Brainstem influences on the cephalic circulation : experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache*, 1983, 23, 258-265.
- LANCE J.W. — A concept of migraine and the search for the ideal headache drug. *Headache*, 1990, 30 (suppl. 1), 17-23.
- LANTIERI - MINET M. — Céphalées par abus médicamenteux. *Rev. Neurol.*, 2005, 161 (6-7), 725-728.
- LINDE K., ROSSNAGEL K. — Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Data Base Syst. Rev.*, 2004, CD 003226.
- LIPTON R.B. *et al.* — Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. *Arch. Intern. Med.*, 2000a, 160, 3486-3492.
- LIPTON R.B. *et al.* — Stratified care versus step care strategies for migraine : The disability in strategies of care (DISC) study : a randomized trial. *JAMA*, 2000b, 284, 2599-2605.
- MASSIOU H., BOUSSER M.G. — Traitement médicamenteux de fond de la migraine. *Rev. Neurol.*, 2005, 161, 681-684.
- MATTEW N., RAPPAPORT A., SAPER J., MAGNUS L. *et al.* — Efficacy of gabapentine in migraine prophylaxis. *Headache*, 2001, 41, 119-120.
- MOSKOWITZ M.A. — Trigemino-vascular system. *Cephalalgia*, 1992, 12, 127.
- MULLIS D.R. — Migraine trust. *Paininerva Med.*, 1982, 24, 25-28.
- NAPPI G. *et al.* — Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J. Neurol.*, 1994, 241, 3, 138-144.
- NESTVOLD K. *et al.* — Treatment of acute migraine attack : naproxen and placebo compared. *Cephalalgia*, 1985, 5, 115-119.
- NIEDERBERGER U., KROPP P. — Non pharmaceutical treatment of migraine. *Schmerz*, 2004, 18, 415-420.
- OLDMAN A.D., SMITH L.A., MCQUAY H.J., MOORE R.A. — A systematic review of treatment for acute migraine. *Pain*, 2002, 97, 247-257.

- OLESEN J., LAURITZAN M., Tfelt-HANSEN P. — Spreading cerebral oligemia in classical and normal cerebral blood flow in common migraine. *Headache*, 1982, 22, 242-248.
- OLESEN J. — The treatment of acute migraine. *Rev. Neurol.*, 2005, 161 (6-7), 679-680.
- PEDERSEN E., MOLLER C.F. — Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1966, 7, 4, 520-526.
- POTHMANN R., WINTER K. — Migraine prophylaxis with dihydroergotamine. A double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1989, 9 (suppl. 10), 428-429.
- PRADALIER A. — Double-blind placebo controlled study of the use of long-acting propranolol in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 1989, 9 (suppl. 10), 367-368.
- PRADALIER A. *et al.* — Acute migraine attack therapy : comparison of naproxen sodium and ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia*, 1985, 5, 107-113.
- REVEIZ-HERAULT L., CARDONA A.F., OPSINA E.G. *et al.* — Effectiveness of flunarizine in the prophylaxis of migraine : a meta-analytical review of the litterature. *Rev. Neurol.*, 2003, 36 (10), 907-912.
- ROSS-LEE L. *et al.* — Aspirine treatment of migraine attacks : clinical observations. *Cephalalgia*, 1982, 2, 71-76.
- SANCE G. *et al.* — Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis : a double-blind placebo-controlled study. *Headache*, 1990, 30, 705-709.
- SOELBERG SORENSEN P. *et al.* — Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis : a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache*, 1991, 31, 650-657.
- SOLOMON G.D. *et al.* — Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology*, 1997, 49, 1219-1225.
- SPIGHT T.M., AVERY G.S. — Pizotifen (BC 105) ; a review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy in vascular headaches. *Drugs*, 1992, 3, 159-203.
- STEINER T.J. *et al.* — Double-blind dose-ranging comparison of metoprolol with placebo in the prophylaxis of classical and common migraine. *Cephalalgia*, 1985, 5 (suppl. 3), 558-559.
- STEWART W.F., SHECHTER A., RASMUSSEN B.K. — Migraine prevalence : a review of population-based studies. *Neurology*, 1994, 44 (6 suppl. 4), S17-S23.
- SILBERSTEIN S.D. — Migraine. *Lancet*. 2001, 363, 381-391.
- SILBERSTEIN S.D. — Preventive treatment of migraine. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006, 27 (8), 410-415.
- SILBERSTEIN S.D. — Headaches in pregnancy. *Neurol. Clin.* 2004, 4, 727-756.
- SILBERSTEIN S.D., YOUNG W.B. *et al.* — Safety and efficacy of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. *Neurology*, 1995, 45, 577-584.
- THE DICLOFENAC-K/SUMATRIPTAN MIGRAINE STUDY GROUP —. Acute treatment of migraine attacks : efficacy and safety of a non steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia*, 1999, 19, 232-240.
- TREVES T.A., STREIFFLER M., KORCZYN A.D. —. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*, 1992, 32, 280-282.
- Tfelt-HANSEN P. *et al.* — Paracetamol versus acetylsalicylic acid in migraine. *Eur. Neurol.*, 1980, 19, 3, 163-165.
- VICTOR S., RYAN S.W. — Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Data Base Syst. Rev.*, 2003, 4, CD002761.
- WILLEMS E.W., VALDIVIA L.F., VILLALON C.M., SAXENA P.R. — Possible role α adrenoreceptors subtypes in acute migraine therapy. *Cephalalgia*; 2003, 23, 245-257.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	776
Physiopathologie	776
Épidémiologie	776
Clinique	776
Étiologie et facteurs favorisants	777
Médicaments utilisés	777
Principes actifs antiépileptiques	777
Mécanismes d'action	779
Pharmacocinétique	780
Autres moyens thérapeutiques	780
Critères de choix thérapeutique	781
Buts du traitement	781
Chez l'adulte	781
Choix de la première thérapeutique	781
Instauration du traitement	781
Éducation du patient	782
Considérations à prendre pour arrêter un traitement	782
Pharmaco-résistance	782
Traitement des états de mal épileptique	782
Chez l'enfant	783
Chez la femme enceinte	784
Chez la femme allaitante	785
Chez la personne âgée	785
Optimisation thérapeutique	785
Optimisation posologique	785
Prévention de l'iatropathologie	785
Contre-indications absolues	785
Effets indésirables	787
Interactions	788
Suivi thérapeutique	792
Pourquoi doser la concentration plasmatique ou sérique des antiépileptiques?	792
Indications du suivi thérapeutique	792
Quels médicaments doit-on doser?	792
Surveillance des concentrations de phénytoïne	792
Surveillance des concentrations de carbamazépine	793
Surveillance des concentrations de phénobarbital	793
Surveillance des concentrations du valproate de sodium	793
Surveillance des concentrations des nouveaux antiépileptiques	793
Conseils au patient	794
CE QU'IL FAUT RETENIR	795
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	795
Références bibliographiques	798

37

Traitement des épilepsies et des états de mal épileptique

Chapitre révisé pour cette édition par :

Pascal Odou

Pharmacien, praticien hospitalier, CH Dunkerque, professeur, biopharmacie et pharmacie galénique et hospitalière, Lille, France

Hugues Robert

Pharmacien, EPSM Lille Métropole, professeur, biopharmacie et pharmacie clinique, Lille, France

Bertrand Décaudin

Pharmacien, CH Dunkerque, chargé de cours, biopharmacie et pharmacie galénique et hospitalière, Lille, France

Chapitre initialement rédigé par :

Pascal Odou

Hugues Robert

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Le terme « épilepsie » dérive du grec *epilepsia* qui veut dire « saisir ». Aujourd'hui, l'épilepsie n'est plus considérée comme une simple maladie mais comme une manifestation anormale de l'activité électrique cérébrale dont les causes sont multiples.

Cette anomalie de l'activité électrique cérébrale doit être davantage considérée comme un déséquilibre complexe qu'un simple défaut d'inhibition ou qu'un excès d'excitation isolé. Si le défaut de l'inhibition GABA-ergique a une place importante dans la genèse des crises d'épilepsies, elle n'explique pas tout. Le rôle du GABA (acide γ -amino butyrique) serait prépondérant dans le processus de défense mis en œuvre par le cerveau pour lutter contre l'extension des décharges. Néanmoins, le renforcement du système GABA-ergique, mécanisme d'action de nombreux antiépileptiques, peut dans certains cas activer les crises en désynchronisant les décharges neuronales. Dans ce contexte, les effets d'autres neurotransmetteurs ont été étudiés. Les principaux neurotransmetteurs mis en cause dans l'épilepsie appartiennent, non plus aux systèmes inhibiteurs, mais aux systèmes excitateurs. L'hyperexcitabilité serait due à la libération d'acides aminés comme le glutamate et l'aspartate qui agiraient *via* des récepteurs spécifiques : récepteurs au NMDA (N méthyl D aspartate) ou AMPA/kainate.

Épidémiologie

La prévalence de l'épilepsie d'environ 5-10/1 000 fait de cette pathologie une des plus fréquentes affections neurologiques avec près de 50 millions de patients atteints dans le monde. Les enfants de moins de 15 ans représentent 25 % de la population des patients épileptiques. Sur les 3,5 millions qui développent chaque année une épilepsie, 40 % ont moins de 15 ans et plus de 80 % vivent dans un pays développé (*International League Against Epilepsy*, 1989).

Clinique

Le terme « épilepsie » recouvre un ensemble de symptômes similaires qui reflètent une perturbation du fonctionnement cérébral. L'épilepsie est donc une collection de différentes crises très variables tant par la sévérité, la clinique, l'étiologie, les conséquences que par le traitement à mettre en œuvre.

La classification internationale, fondée sur une approche syndromique (Dupont, 2005), permet d'ordonner les crises en quatre grandes classes. Elles sont présentées dans le tableau 37.1 (*International League Against Epilepsy*, 1989).

Les crises partielles commencent dans un hémisphère du cerveau et peuvent, secondairement, se généraliser. Elles peuvent être considérées comme focales ou unilatérales et peuvent être subdivisées en simples ou complexes. Les crises partielles se manifestent comme une altération des fonctions motrices, sensorielles, somato-sensorielles ou automatiques. S'il n'y a pas d'atteinte de la conscience, la crise est dite simple ; dans le cas contraire, elle est dite complexe.

Les crises généralisées sont des manifestations cliniques qui indiquent une atteinte des deux hémisphères. Les manifestations motrices sont toujours bilatérales. Les crises généralisées peuvent être subdivisées en fonction des signes cliniques et des perturbations de l'électroencéphalogramme.

Les crises inclassables incluent toutes les crises qui ne peuvent pas être rangées par manque de données exactes. Chez l'enfant, l'incidence des crises, la clinique et les tracés électroencéphalographiques sont différents de ceux rencontrés chez l'adulte. Ces épilepsies sont plus difficiles à caractériser car leurs manifestations cliniques évoluent avec le temps. Le tableau 37.2 présente une classification succincte des formes décrites chez l'enfant.

L'**état de mal épileptique** se caractérise par une urgence absolue. L'OMS définit cet état comme une situation au cours de laquelle une crise persiste suffisamment longtemps ou quand la fréquence des crises est suffisamment élevée pour produire un état épileptique stable et durable. Il existe des états de mal généralisés convulsifs ou non convulsifs (état d'absence) et des états de mal partiels.

Tableau 37.1. Classification des épilepsies
(International League Against Epilepsy, 1989).

I. Épilepsie et syndromes épileptiques en relation avec une localisation (focaux, locaux, partiels) 1.1 Idiopathiques (âge-dépendants) (Epilepsie bénigne de l'enfant) 1.2 Symptomatiques 1.3 Cryptogéniques
II. Épilepsie et syndromes épileptiques généralisés 2.1 Idiopathiques, de début lié à l'âge (absence de l'enfant, adolescent, myoclonie juvénile, crise tonico-clonique, crise photosensible, etc.) 2.2 Cryptogénétiques et symptomatiques (syndrome de West, syndrome de Lennox Gastaut, etc.) 2.3 Symptomatiques (Avec cause spécifique, sans cause spécifique)
III. Épilepsie et syndromes épileptiques dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé 3.1 Avec association de crises généralisées et de crises partielles (crises néonatales, myoclonie sévères du nourrisson, etc.) 3.2 Sans caractères généralisés ou focaux certains
IV. Syndromes spéciaux 4.1 Crises en relation avec une situation (convulsions fébriles, dans un contexte métabolique aigu, etc.) 4.2 Crises isolées ou état de mal isolé

Tableau 37.2. Classification des épilepsies et des crises convulsives rencontrées chez l'enfant.

I. Enfant de moins d'1 mois
A. Convulsions épileptiques symptomatiques
B. Convulsions ou crises non épileptiques
C. Convulsions épileptiques relevant d'une épilepsie idiopathique et/ou bénigne
II. Enfant de 1 à 12 mois
A. Crises partielles bénignes
B. Épilepsie myoclonique bénigne
C. Épilepsie myoclonique sévère
D. Spasmes infantiles dont la forme la plus sévère est le syndrome de West
E. Convulsions fébriles
III. Enfant de 1 à 10 ans
A. Épilepsies généralisées cryptogéniques ou symptomatiques : – syndrome de West, – syndrome de Lennox-Gastaut
B. Épilepsies généralisées symptomatiques
C. Épilepsies partielles idiopathiques
D. Épilepsies génétiques

Étiologie et facteurs favorisants

Les crises d'épilepsie sont toutes provoquées par un petit nombre de neurones hyperactifs. Tout événement capable de rompre l'homéostasie des cellules nerveuses perturbe sa stabilité et peut déclencher une hyperactivité anormale et engendrer une crise. Ces perturbations englobent les troubles d'origines mécaniques, métaboliques, les syndromes de manque aux psychotropes et les toxines (tableau 37.3).

Tableau 37.3. Principales causes des crises d'épilepsies.

I. Causes mécaniques
A. Traumatisme crânien
B. Blessure néonatale
C. Tumeur
D. Anomalie vasculaire
II. Causes métaboliques
A. Électrolytes
B. Eau
C. Glucose
D. Acides aminés
E. Lipides
F. pH
III. Sevrage brutal d'un principe actif psychotrope
A. Alcool
B. Stupéfiants
C. Antipsychotiques
D. Antidépresseurs
E. Antiépileptiques
IV. Causes toxiques
A. Fièvre
B. Infection
V. Hérité
VI. Idiopathique

Une prédisposition héréditaire a été suggérée par certains auteurs. Les patients avec un retard mental et une paralysie cérébrale ont une plus forte incidence de crises d'épilepsie (Hausser, 1989). Chez la personne âgée, les crises sont principalement de type partiel (67 %). Les causes de ces crises sont principalement d'origines cérébro-vasculaires, tumorales et traumatiques, mais peuvent également être dues à un désordre métabolique, à une infection du système nerveux central (SNC) ou encore à des causes multifactorielles (Sumdaram, 1989 ; Sung, 1990).

Dans certains cas, quand la cause peut être trouvée et corrigée, le patient ne devra pas avoir recours à un traitement chronique par antiépileptiques (AE). Toutefois, dans la majorité des crises (70 %), la cause n'est pas connue et l'on parle d'épilepsie idiopathique (Harden, 1994).

L'approche génétique des épilepsies tend à se développer. La plupart des types d'épilepsie procède d'une hérédité complexe, c'est-à-dire qu'elle est le fruit d'une interaction entre des gènes de susceptibilité propres à l'individu et des facteurs d'environnement (Semah, 1998).

Plusieurs facteurs sont connus pour favoriser les crises chez les sujets présentant une susceptibilité individuelle. L'hyperventilation peut provoquer les crises d'absences ; le sommeil ou le manque de sommeil, les stimuli sensoriels et le stress émotionnel peuvent initier une crise. Les changements hormonaux au cours du cycle menstruel, la puberté ou la grossesse peuvent également être associés avec le début ou l'augmentation de l'activité épileptique. La fièvre, les traumatismes crâniens, le manque de nourriture et les médicaments favorisent également les crises. Parmi ces derniers facteurs, on trouve la théophylline, les phénothiazines, les antidépresseurs (surtout la maprotiline) mais aussi les anticonvulsivants qui, à très fortes doses, peuvent aussi causer des crises épileptiques. Les événements périnataux ont été identifiés comme des facteurs de risque pour le développement d'épilepsies tardives. Les enfants dont la taille est faible pour l'âge gestationnel ou présentant des crises néonatales, sont associés à une augmentation du risque d'épilepsie. Les enfants dont les crises sont dues à la fièvre ont également été associés à une augmentation du risque de crises d'épilepsie (Hausser, 1990).

Toutefois, les facteurs de risque les plus clairement établis pour engendrer la maladie épileptique sont les traumatismes sévères, les infections du SNC, les attaques cérébrales. Enfin, la neurochirurgie augmente le risque de développement de crise d'épilepsie mais l'importance de ce risque est encore inconnue.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Principes actifs antiépileptiques

La plupart des antiépileptiques ont plusieurs mécanismes et/ou sites d'action au niveau neuronal et interneuronal. Néanmoins, pour un médicament donné, un mécanisme d'action apparaît prépondérant. Pour connaître tous les mécanismes d'action d'un principe actif, le lecteur se reportera à la littérature au moment de sa recherche. En

PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE

effet, les connaissances progressant sur ces principes actifs, de nouveaux mécanismes d’actions sont régulièrement mis en évidence. À l’heure actuelle, il est possible de classer les antiépileptiques en deux catégories en fonction de leur mode d’action principal et de distinguer ainsi les produits agissant :

- par blocage des canaux ioniques voltage-dépendants,
 - par interférence avec la neurotransmission chimique.
- Les différents médicaments utilisés dans la thérapeutique antiépileptique (produits avec AMM et ATU) sont présentés dans le tableau 37.4.

Tableau 37.4. Médicaments utilisés dans le traitement des épilepsies.

Principe actif	Abréviations	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosages
acide valproïque	VPA	Dépakine, Valproate Dépakine, Valproate Dépakine Dépakine chrono Dépakine Micropakine	Comprimé Solution buvable Sirop Comprimé sécable Solution injectable Granulé LP sachet	200, 500 mg 200 mg/mL 200 mg/mesure 500 mg 400 mg/flacon de 4 mL 100, 250, 500, 750, 1 000 mg
carbamazépine	CBZ	Tégrétol Tégrétol Tégrétol LP	Comprimé Suspension buvable Comprimé	200 mg 100 mg/mesure (5 mL) 200, 400 mg
clobazam		Urbanyl Urbanyl	Gélule Comprimé	5 mg 10, 20 mg
clonazépan		Rivotril Rivotril Rivotril	Comprimé quadrisécable Gouttes buvables Solution injectable	2 mg 2,5 mg/mL 1 mg/ampoule de 1 mL
diazépan		Valium, Diazépan, Novazam Valium, Diazépan, Novazam Valium	Comprimé sécable Gouttes buvables Solution injectable	5, 10 mg 1 mg/3 gouttes 10 mg/ampoule de 2 mL
éthosuximide	ESM	Zarontin	Sirop	250 mg/cuillère à café (5 mL)
felbamate	FBM	Taloxa Taloxa	Comprimé Suspension buvable	400, 600 mg 600 mg/mL
fosphénytoïne		Prodilantin	Solution injectable	75 mg/mL
gabapentine	GBP	Neurontin Neurontin	Gélule Comprimé	100, 300, 400 mg 600, 800 mg
lévétiracétam	LEV	Keppra Keppra Keppra	Comprimé Solution injectable Solution buvable	250, 500 mg 100 mg/mL 100 mg/mL
lamotrigine	LTG	Lamictal	Comprimé dispersible Comprimé	2, 5, 25, 50, 100, 200 mg 25, 50 mg
lorazépan	LRZ	Temesta	Solution injectable	
oxcarbazépine	OXC	Trileptal Trileptal	Comprimé Suspension buvable	150, 300, 600 mg 60 mg/mL
phénobarbital	PB	Gardénal Gardenal Aparoxal Alepsal Kaneuron	Comprimé Solution injectable Comprimé Comprimé Solution buvable	10, 100 mg 40, 200 mg 100 mg 15, 50, 100, 150 mg 50 mg/mL
phénytoïne	PHT	Dihydan Dilantin	Comprimé sécable Solution injectable	100 mg 250 mg/5 mL
prégabaline	PGB	Lyrica	Gélule	25, 50, 75, 100, 150, 300 mg
primidone	PRI	Mysoline	Comprimé sécable	250 mg
stiripentol	STP	Diacomit Diacomit	Comprimé Sachet	250, 500 mg 250, 500 mg
tiagabine	TGB	Gabitril	Comprimé	5, 10, 15 mg
topiramate	TPM	Épitomax Épitomax	Comprimé Gélule	50, 100, 200 mg 15, 25, 50 mg
vigabatrin	VGB	Sabril Sabril	Comprimé sécable Sachet	500 mg 500 mg
zonisamide	ZON	Zonegran	Gélule	25, 50, 100 mg

Mécanismes d'action

► Médicaments bloquant les canaux ioniques voltage-dépendants

Bloqueurs des canaux sodiques. — Les flux sodiques entrants jouent un rôle important dans la survenue et la fréquence des phénomènes de dépolarisation. Ces flux sont sous le contrôle des canaux sodiques voltage-dépendants. Ces canaux adoptent trois états fonctionnels successivement : fermé activable, ouvert et fermé inactivable. Les médicaments de cette catégorie agissent en favorisant l'état fermé inactivable, d'où une diminution des phénomènes de dépolarisation neuronale.

Se trouvent dans cette catégorie les médicaments suivants : **carbamazépine**, **fosphénytoïne**, **lamotrigine**, **phénytoïne**, **oxcarbazépine** et **topiramate**.

Bloqueurs des canaux calciques. — Le calcium joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'excitabilité et des fonctions neuronales. Les courants Ca^{2+} entrants sont possibles grâce à la présence d'ionophores voltage ou neurotransmetteur-dépendants. Parmi tous les sous-types de canaux Ca^{2+} , le sous-type T serait le plus impliqué dans la genèse des épilepsies. En effet, il a été montré que les courants Ca^{2+} T jouaient un rôle majeur dans la survenue des ondes-pointes rencontrées dans les absences.

Se trouvent dans cette catégorie les médicaments suivants : l'**éthosuximide**, la **prégabaline**.

► Médicaments interférant avec la neurotransmission

• Sur le système GABA-ergique

Le système GABA-ergique est le système de neurotransmission qui a été le plus étudié dans l'épilepsie. De nombreux points d'impact des médicaments ont ainsi été identifiés.

Récepteur-canal postsynaptique GABA_A. — Cette structure possède en son centre un canal sélectif perméable aux ions Cl^- qui s'ouvre par fixation de deux molécules de GABA.

Les **benzodiazépines** (BDZ : diazépam, clonazépam, clobazam et lorazépam) se fixent sur ce récepteur-canal au niveau d'un site spécifique. Les **barbituriques** (phénobarbital et sa prodrogue primidone) agissent de manière similaire en se fixant sur un site spécifique, autre que celui des benzodiazépines. Cette fixation entraîne une potentialisation du flux Cl^- entrant, d'où une hyperpolarisation des cellules neuronales. L'action de ces principes actifs n'est possible qu'en présence du GABA sur son site, car c'est lui qui ouvre l'ionophore.

Le **progabide** et surtout son métabolite actif se fixent directement sur le site GABA du récepteur-canal. Il est donc capable d'ouvrir l'ionophore, même en absence de GABA.

Métabolisme du GABA. — La diminution du GABA dans la fente synaptique résulte de deux mécanismes : une dégradation enzymatique et une recapture présynaptique.

La principale enzyme responsable de la dégradation du GABA est la GABA transaminase. Le **vigabatrin**, en inhibant cette enzyme, allonge le temps de présence du GABA dans la fente synaptique ce qui entraîne une inhibition plus prolongée.

La **tiagabine** agit en bloquant la recapture présynaptique du GABA ce qui aboutit au même résultat que précédemment. Trois autres principes actifs agissent également sur cette neurotransmission mais leur mécanisme d'action principal n'a pas été totalement élucidé. Le **stiripentol** agirait : soit, par blocage de la recapture présynaptique, soit par inhibition de la GABA-transaminase. L'action du **valproate de sodium** et de la **gabapentine** sur la neurotransmission GABA reste encore mal définie, les points d'impacts semblant multiples.

• Sur le système glutamate-ergique

Actuellement, aucun médicament n'agit en diminuant la synthèse ou en accélérant la dégradation ou la recapture du glutamate. Seule la **lamotrigine** diminue la libération de glutamate, mais cette action est consécutive à son action sur les canaux sodiques voltage-dépendants.

Un site d'action des principes actifs antiépileptiques se trouve au niveau des récepteurs-canaux NMDA. Ces récepteurs sont impliqués dans les processus d'excitation lente et au long terme. Le canal de ces récepteurs est fermé quand la membrane est au repos. Il est ouvert et laisse passer Na^+ et Ca^{2+} quand la membrane est dépolarisée. L'ouverture de l'ionophore peut être consécutive à l'activation d'un autre type de récepteurs : les récepteurs AMPA/Kainate. Outre ces propriétés sur les canaux sodiques, le **topiramate** agit en bloquant les récepteurs AMPA/Kainate, bloquant ainsi le récepteur NMDA en position fermée ce qui empêche l'excitation neuronale due aux flux Na^+ et Ca^{2+} entrants. L'ouverture de l'ionophore peut également être activée par d'autres substances chimiques que le glutamate. Ainsi, il a été trouvé un site spécifique de la glycine qui accroît la fréquence et la durée d'ouverture du canal ionique. Le **felbamate**, en bloquant ce site, diminue les processus d'excitation en réduisant la réponse de ce récepteur au NMDA.

Il semble que l'oxcarbazépine diminue la neurotransmission glutamatergique. Le mécanisme pharmacologique aboutissant à ce résultat est en cours d'investigation.

• Autres

Le mécanisme d'action du lévétiracétam est inconnu, et il semble totalement différent des mécanismes d'action déjà décrits pour les autres antiépileptiques. Il est prouvé que le site d'action spécifique, encore inconnu, est uniquement localisé dans le système nerveux central et non dans les tissus périphériques.

Le mécanisme d'action du **zonisamide** n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Le zonisamide possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.

Pharmacocinétique

La très grande hétérogénéité des principes actifs utilisés dans le traitement des épilepsies ne permet pas de faire un résumé objectif de leurs propriétés pharmacocinétiques. Le tableau 37.5 résume les principales propriétés pharmacocinétiques.

Autres moyens thérapeutiques

La chirurgie constitue le seul traitement curatif reconnu. Elle s'adresse principalement aux épilepsies partielles médicalement intractables et graves. L'objectif de la chirurgie est de supprimer les crises par l'exérèse des struc-

tures corticales touchées sous réserve d'un diagnostic avéré et d'absence de conséquence en termes de déficit neurologique ou cognitif inacceptable (HAS, 2004). Les méthodes chirurgicales comprennent des techniques à visée curative (résections corticales temporales et temporo-mésiales, résections extra-temporales, hémisphérotomie, radiochirurgie stéréotaxique [gamma-knife]) et des techniques à visée palliative (callosotomie, multiples transections sous-piales, stimulation vagale).

Des cures de corticoïdes, d'immunoglobulines ou le recours à la plasmaphérèse peuvent être utilisés dans certains types d'épilepsie. Enfin, le régime cétogène encadré constitue également une possibilité thérapeutique, essentiellement chez l'enfant (Biraben, 2005).

Tableau 37.5. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antiépileptiques.

	Absorption	Fixation protéique	Métabolisation		Élimination	
			Taux	M. actif	Voies	Demi-vie (h)*
Principes actifs à demi-vie courte						
stiripentol	Faible	Forte	Forte	?	Uri et fec	N. éval *
gabapentine	Moyenne	Nulle	Nulle	/	Uri	5 à 7
prégabaline	Forte	Nulle	Nulle	/	Uri	6,3
vigabatrin	Moyenne	Nulle	Nulle	/	Uri	7
lévétiracétam	Forte	faible	Faible	Non	Uri	6 à 8
oxcarbazépine	Pro med	Moyenne	Forte	Oui	Uri	5 à 10
tiagabine	Forte	Forte	Forte	Non	Uri et fec	5 à 13
progabide	Moyenne	Forte	Forte	Oui	Uri et fec	8 à 10
Principes actifs à demi-vie intermédiaire						
carbamazépine	Non éval.	Forte	Forte	Oui	Uri	8 à 24
valproate de Na	Forte	Forte	Forte	Oui	Uri	8 à 20
lorazépam	Forte	Forte	Moyen	Non	Uri	10 à 20
felbamate	Forte	Faible	Moyen	Non	Uri	13 à 21
phénytoïne	Forte	Forte	Forte	Non	Uri	10 à 48
fosphénytoïne	Forte	Forte	Forte	Oui	Uri et fec	10 à 48
Principes actifs à demi-vie longue						
topiramate	Forte	Très faible	Forte	Non	Uri	20 à 30
clobazam	Forte	Forte	Forte	Oui	Uri	20
clonazépam	Forte	Forte	Forte	Non	Uri	25 à 40
primidone	Moyenne	Faible	Forte	Oui	Uri	29 à 36
lamotrigine	Forte	Moyenne	Forte	Non	Uri	30
éthosuximide	Forte	Nulle	Forte	Non	Uri	30 à 60
zonisamide	Forte	Faible	Moyen	Non	Uri	60
diazépam	Forte	Forte	Forte	Oui	Uri	32 à 150
phénobarbital	Forte	Moyenne	Forte	Non	Uri	40 à 160

M. actif : métabolite actif; Uri et Fec : Élimination urinaire et fécale; Forte : > 80 %; Moyenne : 50 << 80; Faible : 20 << 50; Très faible : < 20; N. éval : Non évaluable; Pro med = Pro-médicament.

* Les demi-vies répertoriées dans ce tableau sont soit celle du principe actif, soit celle du métabolite actif si sa demi-vie est plus longue.

** La cinétique du stiripentol n'est pas accessible par la cinétique compartimentale, il n'est donc pas possible de calculer la demi-vie d'élimination. Néanmoins l'élimination est rapide puisque son temps moyen de résidence est de 4 heures.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

BUTS DU TRAITEMENT

Le premier but d'un traitement antiépileptique est de contrôler ou au moins de réduire la fréquence des crises afin de permettre au patient une vie normale. Idéalement, la fréquence des crises devrait être réduite à zéro. Néanmoins, tous les antiépileptiques présentent des effets indésirables, la suppression des crises devant être contrebalancée par la survenue d'effets indésirables. Comme la thérapie antiépileptique est étalée sur plusieurs années, voire à vie, les effets indésirables chroniques doivent être pris en considération. Dans certains cas, il sera nécessaire de sacrifier l'efficacité d'un traitement pour réduire les effets indésirables néfastes engendrés par le traitement.

Le second but du traitement est de prévenir l'apparition d'anomalies émotionnelles ou comportementales chez l'épileptique. En dépit des programmes d'explication de la maladie épileptique au grand public, il subsiste encore beaucoup de fausses idées sur l'épilepsie. Le clinicien doit travailler avec le patient et sa famille pour combattre ces idées.

Cette action doit être renforcée par l'action du pharmacien lors de la dispensation des médicaments. Il peut être utile pour un patient de s'inscrire dans des associations venant en aide aux épileptiques, dont le but est justement de favoriser la vie normale de ces sujets. Si certains médicaments peuvent causer des anomalies comportementales ou cognitives, ces effets indésirables peuvent être évités en choisissant les meilleurs médicaments pour le patient.

CHEZ L'ADULTE

Choix de la première thérapeutique

Certaines crises résultent de causes corrigibles, comme les troubles métaboliques. Dans ce cas, il peut être utile, de traiter la crise par des AE, mais il sera inutile de soigner les patients par un traitement chronique (Mignot, 1995 ; Pugh, 1991).

La classification des types de crises et des syndromes épileptiques a amélioré la capacité des cliniciens à choisir le médicament adapté au type de crise présentée par le patient. Il semble aujourd'hui, au vu de la littérature, qu'il soit possible de définir une classification des médicaments en fonction des crises (Hirsch, 1999), en distinguant les médicaments de première intention.

► Épilepsie et syndromes épileptiques en relation avec une localisation

• Idiopathiques

En fonction des diagnostics : valproate, éthosuximide, benzodiazépine.

• Symptomatiques

Valproate, carbamazépine, oxcarbazépine, autres nouveaux antiépileptiques.

• Cryptogéniques

Valproate, carbamazépine, oxcarbazépine, autres nouveaux antiépileptiques.

► Épilepsie et syndromes épileptiques généralisés

• Idiopathiques, de début lié à l'âge

- myoclonies bénignes du nourrisson : valproate de sodium ;
- absences : valproate de sodium, lamotrigine, éthosuximide ;
- myoclonies : valproate de sodium, lamotrigine ainsi que le topiramate ;
- tonico-clonies (ou grand mal du réveil) : valproate de sodium, lamotrigine, topiramate ;
- crises photosensibles : Le traitement médicamenteux n'est qu'un aspect de la prise en charge des épilepsies photosensibles. Le **valproate de Na** est le médicament de première intention chez les patients souffrant de crises photo-induites. Le clonazépam est également efficace, mais il est plus sédatif (Richens, 1993).

• Cryptogénétiques et symptomatiques

- syndrome de West : Valproate de sodium, topiramate et le vigabatrin ;
- syndrome de Lennox Gastaut : Valproate de sodium, lamotrigine puis en seconde ligne topiramate et felbamate.

Les marges thérapeutiques des antiépileptiques peuvent être différentes d'un type de crise à l'autre (Schmidt, 1986). La concentration efficace pourrait être plus importante pour les crises partielles complexes que pour les crises tonico-cloniques. Si la thérapie initiale ne permet pas le contrôle des crises, un autre médicament pourra être donné, et en cas d'échec il sera possible de passer à une association d'antiépileptiques. La figure 37.1 donne un schéma d'une démarche possible à suivre.

Instauration du traitement

Tous les traitements par antiépileptiques sont associés à une dépression du SNC. Cette dépression du SNC dure en général de 7 à 10 jours après l'instauration du traitement. Exception faite pour le mal épileptique, les antiépileptiques doivent être prescrits initialement à faibles doses que l'on augmente progressivement jusqu'au contrôle des crises. En général, on commence par un quart ou un tiers de la dose supposée nécessaire, puis on augmente cette dose sur 3 à 4 semaines jusqu'à obtention de la dose supposée adaptée. Le suivi biologique des antiépileptiques est très important dans l'obtention d'une efficacité maximale du traitement. C'est pourquoi, il fera l'objet d'un développement ultérieur.

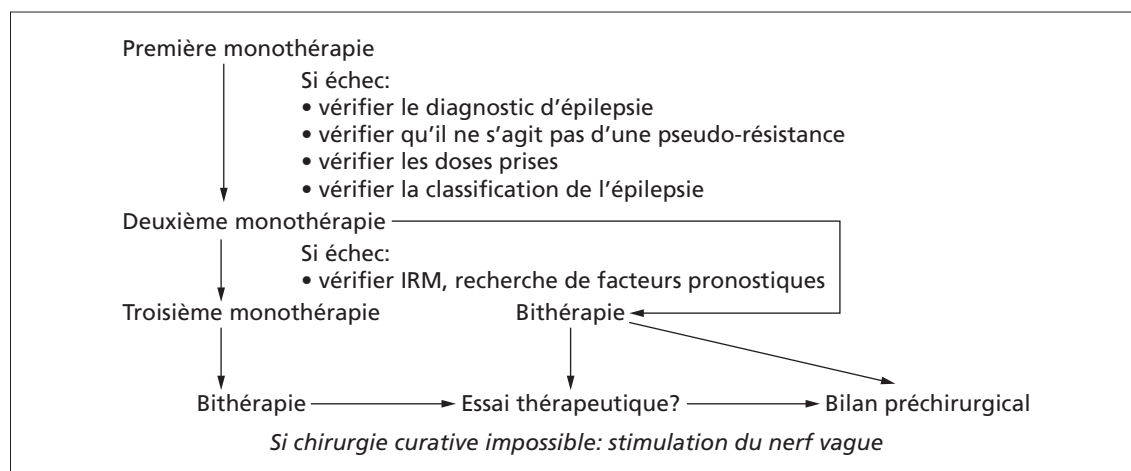


Figure 37.1. Stratégie de traitement de l'épilepsie (Karciski, 2001 ; Biraben, 2005).

Éducation du patient

Pour accroître l'observance, l'efficacité, la sécurité et éviter les troubles comportementaux, le patient doit comprendre sa maladie et sa médication ; ceci requiert son éducation. La non-observance n'est pas influencée par l'âge, le sexe, le développement psychomoteur, le type de crise ou la fréquence des crises (Takaki, 1995). Le patient compliant est celui qui contrôle le mieux ses crises (Pugh, 1991). L'éducation des patients doit être continue et l'observance doit être soulignée à chaque visite chez le médecin ou chez le pharmacien.

Considérations à prendre pour arrêter un traitement

Les antiépileptiques ne doivent pas forcément être donnés à vie. La polymédication peut être réduite et, pour certains patients, l'arrêt de toute médication est possible. Pour réduire la polymédication, le médicament le moins approprié pour le type de crise pourra être enlevé en premier et la possibilité d'interactions sera prise en compte. La réduction de la polymédication a pour résultat de diminuer les effets indésirables et d'accroître les capacités cognitives (Blennow, 1990 ; Duncan, 1990).

Les facteurs en faveur d'un arrêt complet des antiépileptiques (Garnett, 1984 ; Jenck, 1990) sont :

- une période sans crise de 2 à 3 ans ;
- une année sans crise après la crise inaugurale ;
- une crise inaugurale après l'âge de 2 ans mais avant 35 ans, un EEG normal, et l'utilisation d'antiépileptiques pour une raison inappropriée.

Les facteurs en défaveur d'un arrêt du traitement sont : une période sans crises mais un historique de crises avec une grande fréquence, des épisodes répétés de mal épileptique et le développement de fonctions mentales anormales. Une période sans crise de 2 ans est suggérée pour les absences et les épilepsies rolandiques, alors qu'une période de rémis-

sion de 4 ans est recommandée pour les crises partielles simples, complexes, les absences associées avec des convulsions tonico-cloniques. L'arrêt n'est généralement pas recommandé pour les patients avec des myoclonies juvéniles, des absences avec crises tonico-cloniques ou toniques. L'arrêt devra être progressif. Les rechutes se produisent plus fréquemment durant les premiers mois du remodelage du traitement. Les rechutes semblent plus courantes avec un arrêt programmé sur 1 à 3 mois comparé à un arrêt sur 6 mois (Todt, 1984). L'arrêt brutal est formellement déconseillé.

Les patients doivent être d'accord sur le projet d'arrêter le traitement. Certains patients peuvent être peu disposés à arrêter leur médication par crainte des crises. Le sevrage peut être adapté à la convenance du patient (par exemple, pendant les vacances d'été).

Pharmaco-résistance

L'épilepsie est dite pharmaco-résistante en cas de persistance de crises de nature épileptique certaine suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient observant suivant depuis au moins 2 ans un traitement antiépileptique (AE) correctement prescrit (HAS, 2004).

TRAITEMENT DES ÉTATS DE MAL ÉPILEPTIQUE

Le traitement de l'état de mal épileptique est une urgence (SFAR, 1995 ; Lowenstein, 1998). Les principes actifs doivent donc toujours être administrés par voie intraveineuse (ou par voie rectale en l'absence de voie veineuse) et à dose suffisante. Le protocole de première intention est une combinaison d'une benzodiazépine (essentiellement le diazépam) injectée en intraveineuse lente (3 min) et d'un antiépileptique d'action prolongée (phénytoïne [ou fosphénytoïne] ou de phénobarbital selon l'existence de contre-indication) en perfusion lente. Dans le cas d'état

de mal secondaire à un sevrage trop rapide, il est possible d'injecter le médicament sevré s'il existe.

Si les crises persistent au bout de 30 à 50 min, la dose d'antiépileptique d'action prolongée est augmentée. Si après 50 min, l'état de mal n'a toujours pas disparu, l'échec de l'antiépileptique impose la réalisation d'une anesthésie par thiopental (*Pentothal*).

L'utilisation du propofol ou du midazolam est envisageable. Le lorazépam se place dans l'indication du diazépam avec une action plus rapide et plus prolongée (Thomas, 1999).

CHEZ L'ENFANT

Le problème majeur du traitement des épilepsies de l'enfant est le manque d'études sur cette catégorie de

patients. Actuellement, seuls trois des nouveaux médicaments ont une AMM pédiatrique : felbamate, lamotrigine, vigabatrin. Ces trois principes actifs ne permettant pas de traiter toutes les épilepsies réfractaires rencontrées chez l'enfant, il est donc indispensable de recourir aux autres principes actifs.

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible en respectant le schéma stratégique présenté dans le paragraphe précédent (figure 37.1).

Les principaux médicaments prescrits chez l'enfant sont repris dans le tableau 37.6.

Progressivement et du fait de ses effets indésirables au long cours, l'utilisation de la phénytoïne *per os* diminue. Aujourd'hui, la part de la phénytoïne orale dans les traitements anticonvulsivants est devenue négligeable.

Tableau 37.6. Médicaments prescrits chez l'enfant en fonction du type d'épilepsie (Guerrini, 2006).

Classes	Syndromes	Âge d'apparition	Monothérapie ou add-on	Association possible
Épilepsie idiopathique focale de l'enfance	Convulsion bénigne du nourrisson (non familiale)	Nourrisson	PB	
	Épilepsie partielle à pointes centro-temporale	3-13 ans	VPA, CBZ	
	Épilepsie occipitale idiopathique précoce ou tardive	2-8 ans ; 6-17 ans	VPA, CBZ	
Épilepsie familiale (autosomale dominante)	Convulsions bénignes néonatales	Nouveau-né, nourrisson	PB	
	Convulsions bénignes du nourrisson	Nourrisson	CBZ, PB	
	Épilepsie nocturne du lobe frontal	Enfance, adolescence	CBZ, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Épilepsie du lobe temporal latéral	Enfance, adolescence	CBZ, OXC, VPA, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Épilepsie généralisée avec crise fébrile	Enfance, adolescence	VPA, ESM, TPM, LTG	CLB, LEV
Épilepsie focale symptomatique	Épilepsie du lobe temporal mésial avec sclérose hippocampique	Âge scolaire ou plus tôt	CBZ, VPA, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Épilepsie du lobe temporal mésial défini par différentes causes	Variable	CBZ, VPA, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Autres types d'épilepsie limbique définis par leur localisation et leurs causes	Variable	CBZ, VPA, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Syndrome de Rasmussen	6-12 ans	Plasmaphérèse, Immunoglobulines	PHT, CBZ, PB, TPM, CLB
	Syndrome hémiconvulsion hémiplégie	1-5 ans	CBZ, VPA, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Autres types d'épilepsie néocorticale définis par leur localisation et leurs causes	Variable	CBZ, VPA, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
	Crise partielle migrante de la petite enfance	Nourrisson	PB, PHT, CBZ, TPM, VPA	BDZ

Tableau 37.6. Médicaments prescrits chez l'enfant en fonction du type d'épilepsie (Guerrini, 2006). (Suite)

Classes	Syndromes	Âge d'apparition	Monothérapie ou add-on	Association possible
Épilepsie généralisée idiopathique	Épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	3 mois-3 ans	VPA	BDZ
	Épilepsie avec crises myoclonostatiques	3-5 ans	VPA, ESM, TPM	BDZ, LTG, LEV
	Épilepsie absence infantile	5-6 ans	VPA, ESM, LTG	
	Épilepsie avec absences myocloniques	1-12 ans	VPA, ESM	BDZ
	Épilepsie absence juvénile	10-12 ans	VPA, ESM, LTG	BDZ
	Épilepsie myoclonique juvénile	12-18 ans	VPA, TPM	BDZ, PRM, PB
	Épilepsie avec crise généralisée tonico-clonique	12-18 ans	VPA, LTG, TPM, CBZ	BDZ, LVT
Épilepsie réflexe	Épilepsie photosensible idiopathique du lobe occipital	10-12 ans	VPA	LEV, BDZ
	Autre épilepsie visuelle	2-5 ans	VPA	LEV, BDZ
	Épilepsie sursaut	Variable	CBZ, VPA, OXC, TPM, PHT, GBP	LEV, PHT, PB, CLB
Encéphalopathie épileptique	Encéphalopathie myoclonique précoce et syndrome d'Ohtahara	Nouveau-né, nourrisson	Corticoïdes, PB	BDZ
	Syndrome de West	Nourrisson	Corticoïdes, GVG	BDZ, TPM
	Syndrome de Dravet	Nourrisson	Stiripentol – CLB, VPA, TPM	BDZ
	Syndrome de Lennox-Gastaut	3-10 ans		BDZ
	Syndrome de Landau-Kleffner	3-6 ans	VPA, ESM, Corticoïdes	BDZ, LTG
	Épilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil	4-7 ans	VPA, ESM, Corticoïdes	BDZ, LTG
Épilepsie myoclonique progressive	Unverricht-Lundborg, lafora, ceroido-lipofuscinoses, etc.	Nourrisson-adolescence	VPA, TPM	BDZ, PB
Convulsions ne répondant pas forcément au diagnostic d'épilepsie	Convulsions bénignes néonatales	Nouveau-né	PB	
	Convulsions fébriles	3-5 ans	VPA si prolongé et répété	
	Convulsions réflexes	Variable		
	Convulsions induites par un médicament	Variable		
	Convulsions induites par un traumatisme	Variable		

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

En pratique, deux situations sont observées : la patiente demande à être conseillée avant ou durant la grossesse.

► Demande de conseils avant la grossesse

Il faut obtenir, avant la conception, une stabilisation de l'épilepsie en tentant une diminution des doses d'antiépileptique et un passage à une monothérapie administrée de préférence *via* des formes à libération prolongée afin

d'éviter les pics plasmatiques. La contraception est alors réalisée soit par des œstroprogestatifs fortement dosés, soit par un stérilet.

Deux mois avant la conception, il est indispensable de débiter une vitaminothérapie à base d'acide folique, car il a été démontré que le taux de folates chez la femme enceinte épileptique était fortement diminué et que sa correction pouvait diminuer le risque de malformations. Les doses indicatives à administrer sont d'environ 4 à 5 mg/j (Laurence, 1981 ; Loiseau, 1986).

Durant toute la durée de la grossesse, la thérapeutique anticonvulsivante ne sera pas modifiée si la maladie est stabilisée, mais on continuera la prescription d'acide folique.

Si cela est nécessaire, il est possible d'instaurer une prescription de vitamine D à 3 ou 4 mois de grossesse pour éviter les troubles du métabolisme phosphocalcique chez le fœtus.

De même, la prescription de vitamine K (20 mg/j) pourra être envisagée le dernier mois de grossesse afin de prévenir les risques hémorragiques. Elle sera poursuivie après la naissance.

► Demande de conseils durant la grossesse

Durant les deux premiers mois de la grossesse, une partie des recommandations précédentes reste valable.

Au-delà des deux premiers mois de grossesse, la malformation éventuelle est déjà constituée et il n'y a pas lieu d'alléger ou de modifier le traitement antiépileptique si la clinique ne l'impose pas. En revanche, il faut faire la recherche d'une éventuelle malformation. Le suivi de la patiente sera donc plus conséquent que dans un contexte normal avec échographie supplémentaire et dosages médicamenteux en cas de déséquilibre de l'épilepsie.

Les produits recommandés sont le valproate de sodium à des doses inférieures à 1 000 mg/j en cas d'épilepsie généralisée idiopathique, la carbamazépine et l'oxcarbazépine en cas d'épilepsie partielle symptomatique (Biraben, 2005). En juillet 2006, l'Afssaps a informé les prescripteurs sur une augmentation du risque de fentes labiopalatines chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine durant le premier trimestre. Dans le doute chez une femme épileptique, une grossesse envisagée est l'occasion de reconsidérer le traitement, les données concernant les antiépileptiques les plus récents étant limitées.

CHEZ LA FEMME ALLAITANTE

Toutes les AMM des antiépileptiques mentionnent que l'allaitement est à éviter. Cette recommandation est souvent due à un manque de données, lors des essais cliniques d'évaluation, précommercialisation. Il est vrai que des effets indésirables ont été décrits chez les nouveaux nés, lors d'allaitement de mères traitées tels que : difficulté à la succion, sédation, voire léthargie. Mais ces effets sont dus aussi bien au passage des principes actifs dans le lait qu'à leur accumulation chez le fœtus au cours de la grossesse. Il est également admis que l'allaitement d'une mère traitée durant cette période par une monothérapie anticonvulsivante, évite le risque de sevrage chez les nouveau-nés. Les conséquences au long terme de cette imprégnation médicamenteuse chez le nouveau-né ne sont pas connues. Il est recommandé d'allaiter sur une période courte.

CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Les sujets âgés peuvent présenter une hypoalbuminémie, une insuffisance hépatique et/ou rénale. La surveillance des concentrations plasmatiques d'antiépileptiques est indispensable pour éviter une intoxication.

Les anticonvulsivants les plus fréquemment prescrits en gériatrie sont, en cas d'épilepsie généralisée idiopathique, le valproate de sodium ou la lamotrigine et en cas d'épilepsie partielle symptomatique, la gabapentine, la lamotrigine, la carbamazépine et le valproate de sodium (Biraben, 2005). Le phénobarbital et la primidone entraînent de nombreux effets indésirables au niveau du système nerveux central limitant leur utilisation chez la personne âgée (Mallet, 1991).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Les posologies quotidiennes anticonvulsivantes ainsi que les intervalles thérapeutiques sont présentés dans le tableau 37.7 (Dorosz, 2006 ; CNHIM, 1997 ; Vidal, 2006 ; Biraben, 2005). Le tableau 37.8 donne les posologies des principes actifs dans le traitement des états de mal (Thomas, 1993 ; Vidal, 2006 ; Thomas 1999).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Contre-indications absolues

Il n'existe pas de contre-indications communes hormis l'hypersensibilité au produit. Les situations où l'usage de certains antiépileptiques est à proscrire vont se résumer de la façon suivante :

- **porphyrie** : phénobarbital, carbamazépine ;
- **anomalie hématopoïétique** : carbamazépine, felbamate ;
- **insuffisance respiratoire** : phénobarbital ;
- **insuffisance hépatique** : tiagabine ;
- **hépatite et/ou antécédent** : valproate de sodium, felbamate ;
- **troubles du rythme** : phénytoïne, fosphénytoïne ;
- **allaitement** : topiramate.

Il existe des contre-indications à l'emploi des antiépileptiques en fonction du syndrome épileptique car certains principes actifs sont susceptibles d'aggraver la pathologie. Les principales contre-indications peuvent être résumées de la façon suivante (Hirsch *et al.*, 1999) :

► Épilepsie et syndromes épileptiques en relation avec une localisation

• Idiopathiques

Carbamazépine, phénytoïne.

• Symptomatiques

Aucune.

• Cryptogéniques

Aucune.

Tableau 37.7. Doses, posologies et intervalles thérapeutiques des anticonvulsivants disponibles sur le marché.

	Âges	Doses mg/kg/j	Nombre de prises/j	Intervalles thérapeutiques (mg/L)	Intérêts du dosage	1 ^{er} dosage (jours)
Principes actifs à demi-vie courte						
stiripentol	Adulte	50 à 75	1	–	Non recommandé	–
gabapentine	Adulte	15 à 40	3	4 à 16	I	3
	Enfant (> 3 ans)	25 à 35	3			
prégabaline	Adulte	2 à 8	2 à 3		Non recommandé	
vigabatrin	Enfant	40 à 150	2	–	I	–
	Adulte	300 à 700	2	–	I	–
lévétiracétam	Adulte	30 à 60	2	?	Non recommandé	–
	Enfant, (> 4 ans)	20 à 60	2			
oxcarbazépine	Adulte	10 à 20	1 à 2	0,5 à 3	Non recommandé	–
	Enfant (> 6 ans)	8 à 46	2			
tiagabine	Adulte	0,1 à 1	3	5 70 (µg/L)	I	4
Principes actifs à demi-vie intermédiaire						
carbamazépine	Enfant	10 à 20	2* à 4	5 à 12	+++	4
	Adulte	10 à 15	2* à 4	5 à 12	+++	4
valproate de Na	Enfant	20 à 25	1* à 3	50 à 100	++	5
	Adulte	15 à 20	1* à 3	50 à 100	++	5
felbamate	Enfant	15 à 45	3 à 4	20 à 137	+	5
	Adulte	15 à 45	3 à 4	40 à 100	+	5
phénytoïne	Enfant	3 à 8	1 à 2	10 à 20	++++	6
	Adulte	2 à 6	1 à 2	10 à 20	++++	6
Principes actifs à demi-vie longue						
topiramate	Adulte	3 à 15	1 à 2	2 à 25	+	7
	Enfant	5 à 9	1 à 2			
clonazépam		0,05 à 0,1	2 à 3		+	10
primidone	Adulte	10 à 15	2 à 3	–	++**	–
lamotrigine	Enfant	5 à 15	1 à 2	2 à 20	I	7
	Adulte	2 à 9	1 à 2	2 à 20	I	7
éthosuximide	Enfant	20 à 25	2	40 à 100	+++	13
	Adulte	20	2	40 à 100	+++	13
zonisamide	Adulte	0,7 à 7	2	10 à 100 µg/mL	I	
diazépam	Enfant	0,5	2 à 3	0,2 à 0,6	+	10
	Adulte	0,1 à 0,5	2 à 3	0,2 à 0,6	+	10
phénobarbital	Adulte	3 à 4	1 à 2	15 à 40	++	30
	Enfant	2 à 3	1 à 2	15 à 40	++	30

* Uniquement avec les formes à libération prolongée. ** Suivi des concentrations de phénobarbital.

Note : « – » signifie « non renseigné » et « i » signifie « inutile ».

► Épilepsie et syndromes épileptiques généralisés

• Idiopathiques, de début lié à l'âge

- myoclonies bénignes du nourrisson : carbamazépine, vigabatrin ;
- absences : carbamazépine, vigabatrin, phénobarbital ;

- myoclonies : carbamazépine, vigabatrin, phénobarbital ;
- tonico-clonies (ou grand mal du réveil) : aucune.

• Cryptogénétiques et symptomatiques

- syndrome de West : carbamazépine ;
- syndrome de Lennox Gastaut : carbamazépine et phénytoïne.

Tableau 37.8. Place et posologies des anticonvulsivants disponibles sur le marché français ayant comme indication l'état de mal épileptique.

Principes actifs	Âge	Posologies
diazépam	Adulte Enfant Nourrisson	En première intention : 10 à 20 mg IV lente (3 min) ou 10 mg par voie rectale à l'aide d'une canule montée sur seringue; peut être répété une fois dans les 5 min En première intention : 0,2 à 0,3 mg/kg IV lente (3 min) ou 0,5 mg/kg par voie rectale à l'aide d'une canule montée sur seringue; peut être répété une fois dans les 5 min En première intention : 0,5 mg/kg par voie rectale à l'aide d'une canule montée sur seringue; peut être répété une fois dans les 5 min. Renouvelable 4 à 6 fois/j
clonazépam	Adulte Enfant	En première intention : 1 à 2 mg IV lente (3 min) En première intention : 0,2 à 0,5 mg IV lente (3 min)
phénytoïne	Adulte Enfant	15 à 20 mg/kg, un débit < 50 mg/min 7 à 10 mg/kg, un débit < 50 mg/min
phénobarbital	Adulte Enfant Nourrisson	État de mal persistant (> 20 min) : 10 à 20 mg/kg, débit < 100 mg/min. 1 à 2 injections/24 h État de mal persistant (> 20 min) : 20 à 40 mg/kg, débit < 100 mg/min. 1 à 2 injections/24 h État de mal persistant (> 20 min) : 10 à 20 mg/kg, débit < 100 mg/min. 1 à 2 injections/24 h
fosphénytoïne	Adulte Enfant	En première intention : 7,5 à 15 mg/kg (= 10 à 20 mg/kg de phénytoïne), débit < 150 mg/min En première intention : 7,5 à 15 mg/kg (= 10 à 20 mg/kg de phénytoïne), débit < 150 mg/min
lorazépam	Adulte Enfant	En première intention : 4 mg en IV lente (2 à 3 min) En première intention : 2 mg en IV lente (2 à 3 min) semble plus adapté
thiopental	Adulte Enfant	État de mal persistant (> 40 min) : 5 mg/kg en bolus puis en perfusion continue à raison de 5 mg/kg/h Il faut changer la voie veineuse car il y a risque de précipitation de la phénytoïne État de mal persistant (> 40 min) : 5 mg/kg en bolus puis en perfusion continue à raison de 5 mg/kg/h Il faut changer la voie veineuse car il y a risque de précipitation de la phénytoïne

Effets indésirables

► Effet tératogène

Il est considéré actuellement que la fréquence des crises augmente dans 25 à 30 % des grossesses. La survenue de crises généralisées motrices représente, en dehors de la gravité particulière d'un état de mal, un risque d'hypoxie transitoire, potentiellement mortel pour le fœtus. Ceci explique que le traitement antiépileptique soit absolument indispensable pendant la grossesse. Montastruc (1989) a montré que les différents problèmes de l'épilepsie chez la femme enceinte se résument ainsi :

- un enfant issu de mère épileptique a plus de risques de naître avec une malformation qu'un enfant de mère non épileptique (risque multiplié par 2); ceci avec ou sans traitement antiépileptique;
- l'origine d'une malformation congénitale est toujours multifactorielle et les facteurs génétiques ont un rôle majeur;
- l'action tératogène ne porte pas exactement sur les mêmes organes pour tous les antiépileptiques : plutôt cœur et face pour le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, alors que les malformations du névraxe sont surtout observées avec le valproate de sodium;
- la proportion des malformations croît avec le nombre de médicaments prescrits;
- les malformations se constituent toujours pendant les deux premiers mois de la gestation.

En ce qui concerne les nouveaux antiépileptiques, il n'a pas été montré d'effet tératogène chez l'animal pour le vigabatrin, la gabapentine, le felbamate et la lamotrigine. Ces données sont encore insuffisantes pour les extrapoler à l'homme. Il convient donc d'être prudent. Par contre, les tests de tératogénicité ont été positifs avec le topiramate, le zonisamide et la prégabaline. Il est donc contre-indiqué d'utiliser ces principes actifs chez la femme enceinte.

► Troubles digestifs

Les troubles digestifs les plus fréquents sont de type : douleurs abdominales, nausées, vomissements et gain de poids. Les produits entraînant ce type d'effets indésirables sont : l'éthosuximide, le progabide, le valproate de sodium, la lamotrigine, le vigabatrin, la prégabaline, le zonisamide et le stiripentol.

► Détérioration des fonctions cognitives

Tous les antiépileptiques affectent les fonctions mentales des patients non épileptiques. L'évaluation de ces effets est rendue très difficile par les différences, dans les études, au niveau du type de crise, du contrôle des concentrations de médicaments, et des tests neuropsychologiques utilisés. Néanmoins, il semble que la phénytoïne provoquerait un ralentissement moteur plus important que les autres médicaments, alors qu'au contraire la carbamazépine aurait plutôt un effet accélérateur (Garnett, 1993). Par contre, carbamazépine et valproate de sodium causent moins d'effets délétères sur les fonctions cognitives. Une amélioration des fonctions cognitives a été rapportée par

remplacement de la phénytoïne ou du phénobarbital par d'autres médicaments (Allbright, 1985). Parmi les nouveaux produits mis sur le marché, le topiramate, le zonisamide et la prégabaline sont ceux qui semblent entraîner le plus de troubles cognitifs.

► Effets sur le comportement

L'anomalie comportementale la plus fréquente, non concentration-dépendante, est l'hyperactivité induite par le phénobarbital. La tolérance, le dosage plasmatique des médicaments, le suivi des patients réduisent la somnolence, la léthargie et la fatigabilité rencontrée avec les antiépileptiques.

► Toxicité hépatique

Les antiépileptiques peuvent provoquer des hépatites aiguës, habituellement dans les 10 premières semaines de traitement. Les hépatites associées à l'acide valproïque semblent se produire dans une population prédisposée et pourraient être dues à la formation d'un dérivé toxique (Garnett, 1993). La relation entre l'hépatite chronique et les antiépileptiques n'a pas encore été clairement démontrée. Le progabide et le felbamate sont connus pour entraîner des hépatites aiguës graves (Loiseau, 1990; Piguet, 1995a).

► Toxicité hématologique

L'incidence des aplasies médullaires secondaires aux antiépileptiques est faible et semble due à une réaction d'hypersensibilisation (Smith, 1991). Les concentrations basses d'acide folique rencontrées chez les patients épileptiques ne sont pas associées à une augmentation des anémies mégaloblastiques. Ces faibles taux d'acide folique ne sont donc pas une raison *a priori* pour faire une supplémentation en folates (sauf chez la femme enceinte). De plus, l'administration des folates induit une augmentation de la clairance de la phénytoïne et du phénobarbital (Vidal, 1999). Il est important de souligner que le felbamate entraîne des anémies aplasiques qui en limitent l'utilisation (Piguet, 1995a). Cette toxicité serait due à la production d'un métabolite (aldéhyde) qui réagirait avec les protéines pour fournir un haptène responsable de l'aplasie. La phénytoïne entraîne très rarement des thrombocytopénies, granulocytopénies voire des agranulocytoses.

► Toxicité cutanée

Les réactions cutanées les plus fréquentes sont des réactions d'hypersensibilisation donnant des prurits ou des érythrodermies. Certains antiépileptiques (la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, la phénytoïne, l'éthosuximide) peuvent provoquer un syndrome de Stevens-Johnson, ou des perturbations immunitaires type lupus (Richens, 1993). L'association lamotrigine/acide valproïque fait l'objet d'une mise en garde et de recommandations posologiques.

► Effets sur les électrolytes

Deux modifications sont rencontrées. D'une part, l'hyponatémie qui est due à l'interférence sur le métabolisme de la vasopressine, de la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine, et d'autre part, les néphrolithiases dues à l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le topiramate (CNHIM, 1997).

► Effets spécifiques

Certains effets souvent gênants sont spécifiques à certains principes actifs. Parmi les plus fréquents, nous pouvons citer :

- l'hypertrophie gingivale de la phénytoïne ;
- l'hirsutisme de la phénytoïne ;
- les pancréatites du valproate de sodium ;
- le syndrome épaule-main du phénobarbital ;
- les troubles auriculo-ventriculaires de la carbamazépine ;
- les troubles extrapyramidaux du lorazépam ;
- les troubles visuels (rétrécissement du champ visuel) avec le vigabatrin : Cette toxicité a entraîné des restrictions d'utilisation : ce médicament est maintenant indiqué en thérapeutique additive dans les épilepsies partielles lorsque toutes les associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

Interactions

► Avec l'état pathologique

• Hypoalbuminémie

Des variations de la concentration de l'albumine plasmatique peuvent se rencontrer dans certaines pathologies. Ces variations peuvent affecter la liaison protéique de certains antiépileptiques, en particulier la phénytoïne et le valproate de sodium. Si en présence d'une hypoalbuminémie, on s'attache à atteindre une concentration plasmatique totale dans la fourchette thérapeutique, un surdosage peut alors se produire puisque la fraction libre est beaucoup plus élevée qu'à l'état normal (Mallet, 1991). La formule suivante peut être utilisée pour calculer la concentration (C) de l'antiépileptique chez des sujets dont l'albumine sérique est inférieure à 38 g/L (normales = 38-48 g) :

$$C_{\text{estimée}} = C_{\text{observée}} \times \frac{44}{\text{albumine}_{\text{observée}}}$$

• Affections hépatiques

Le devenir des antiépileptiques dans l'organisme peut être altéré par des mécanismes divers au cours des affections hépatiques :

- la biodisponibilité peut être accrue en raison des anastomoses porto-cave d'origine cirrhotique. Les médicaments, une fois absorbés, peuvent alors court-circuiter la circulation hépatique ;
- le métabolisme systémique peut être réduit en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

• Affections rénales

Bien que l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'élimination de la plupart des antiépileptiques, l'insuffisance rénale peut indirectement retentir sur la distribution des médicaments en diminuant leur liaison aux protéines plasmatiques. Le phénobarbital est partiellement éliminé par voie urinaire et des surdosages peuvent apparaître pour des clairances de la créatinine inférieures à 30 mL/min.

Le vigabatrin et la gabapentine sont entièrement éliminés, sous forme non métabolisée, par voie urinaire ; ils peuvent donc s'accumuler chez des patients âgés ou insuffisants rénaux.

► Avec la diététique

• Influence de l'alimentation

Le bol alimentaire modifie la phase de résorption des anti-convulsivants. Les aliments (surtout les graisses) entraînent une diminution de la vitesse de résorption des barbituriques et du valproate de sodium, alors qu'ils augmentent la résorption de la carbamazépine et de la phénytoïne en les solubilisant mieux (Saulnier, 1981). Il est nécessaire de prendre les médicaments toujours au même moment. La prise de phénytoïne est conseillée pendant les repas car l'effet est optimal et la tolérance digestive améliorée. Par contre, même si l'effet optimal du valproate est obtenu à jeun, il est important de le prendre pendant les repas afin d'améliorer la tolérance digestive (Saulnier, 1981). L'alimentation n'aurait aucun effet sur l'efficacité clinique des nouveaux produits : felbamate, gabapentine, stiripentol, zonisamide et prégabaline et vigabatrin. Actuellement, la prudence reste de mise pour l'oxcarbazépine et le topiramate puisqu'il n'existe pas de données de ce type sur ces produits.

• Influence de la boisson

L'alcoolisme chronique accroît l'induction enzymatique, d'où une diminution de l'effet antiépileptique des principes actifs (barbituriques, phénytoïne) éliminés par métabolisation hépatique. L'intoxication aiguë par l'alcool entraîne une inhibition enzymatique, d'où un accroissement de l'activité antiépileptique.

La prise de boissons gazeuses est à éviter avec celle des comprimés de valproate de sodium. En effet, ce médicament pos-

sède une enveloppe gastrorésistante qui se détériore sous l'influence des boissons gazeuses alcalines (Saulnier, 1981).

► Influence du non-respect des formes galéniques

L'écrasement des formes à libération prolongée (*TégrétoLP*, *Dépakine chrono*, *Micropakine*) est à proscrire, car elle modifie totalement le profil cinétique. Le principe actif est immédiatement libéré sous une dose plus importante, mais l'élimination se fait à la vitesse d'une forme simple. De plus, croquer ou triturer des comprimés ou granules d'acide valproïque risque de provoquer une inflammation buccale (Mallet, 1991). Il est recommandé d'administrer une solution buvable ou *Micropakine granulés* lorsque le malade a des difficultés à avaler.

► Avec les traitements

Les antiépileptiques ont un intervalle thérapeutique étroit. Ils sont administrés chroniquement, et sont fréquemment prescrits en combinaison avec d'autres médicaments. Les interactions peuvent être produites par une variété de mécanismes tels que :

- le déplacement de la liaison protéique ;
- l'induction ou l'inhibition du métabolisme ;
- l'auto-induction et l'auto-inhibition du métabolisme ;
- l'altération de l'absorption ou de l'élimination.

Les interactions sont fréquentes et significatives. Les principales interactions obtenues entre les produits de cette classe sont résumées dans le tableau 37.9 (Crespel, 1998 ; CNHIM, 1997 ; Garnett, 1993 ; Laurence, 1981 ; Todt, 1984). Les principales interactions des antiépileptiques ayant une incidence clinique avec d'autres classes thérapeutiques sont nombreuses. Le tableau 37.9 ne retranscrit que les plus significatives de niveau « contre-indication » ou « association déconseillée ».

Tableau 37.9. Interactions des anticonvulsivants entre eux.

1 ^{ers} antiépileptiques	Médicaments ajoutés	Effet sur les 1 ^{ers}	Mécanismes
phénytoïne	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	felbamate	↑ concentration	Inhibition enzymatique
	progabide	↑ concentration	Compétition
	stiripentol	↑ concentration	Inhibition enzymatique
	valproate de sodium	↓ concentration	Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques Inhibition de la parahydroxylation
	vigabatrin	↓ concentration	?
phénobarbital	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	felbamate	↑ concentration	Inhibition enzymatique
	phénobarbital	↓ concentration	Auto-induction
	phénytoïne	↑ concentration	Induction enzymatique Compétition au niveau du site d'hydroxylation
	progabide	↑ concentration	Compétition
	stiripentol	↑ concentration	Inhibition enzymatique
	valproate de sodium	↑ concentration	Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques Inhibition de la parahydroxylation

Tableau 37.9. Interactions des anticonvulsivants entre eux. (Suite)

1 ^{ers} antiépileptiques	Médicaments ajoutés	Effet sur les 1 ^{ers}	Mécanismes
primidone	carbamazépine	↑ phénobarbital	Induction enzymatique
	phénytoïne	↑ phénobarbital	Induction enzymatique
	progabide	↑ phénobarbital	Compétition
	stiripentol	↓ phénobarbital	Induction enzymatique
carbamazépine	carbamazépine	↓ concentration	Auto-induction
	felbamate	↓ concentration	Induction enzymatique
	lamotrigine	↑ concentration	
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique
	primidone	↓ concentration	Induction enzymatique
	stiripentol	↑ concentration	Induction enzymatique
valproate de sodium	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	felbamate	↑ concentration	Baisse de la clairance ou inhibition enzymatique
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique
	primidone	↓ concentration	Induction enzymatique
benzodiazépines	phénytoïne	↑ concentration	± Contesté
éthosuximide	valproate de sodium	↑ concentration	Inhibition enzymatique
progabide	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	valproate de sodium	↓ forme liée	Déplacement de la liaison
lamotrigine	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique
	primidone	↓ concentration	Induction enzymatique
	valproate de sodium	↑ concentration	Inhibition enzymatique
felbamate	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	gabapentine	↑ concentration	Diminution de la clairance rénale
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique
	valproate	↑ concentration	Inhibition enzymatique
oxcarbazépine	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
stiripentol	antiépileptiques sauf valproate de sodium	↑ concentration	Inhibition enzymatique
tiagabine	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique
zonisamide	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénobarbital	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique
topiramate	carbamazépine	↓ concentration	Induction enzymatique
	phénytoïne	↓ concentration	Induction enzymatique

37. Traitement des épilepsies et des états de mal épileptique

Tableau 37.10. Interactions des anticonvulsivants avec les autres classes médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée ».

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)	œstroprogestatifs et progestatifs	AD	Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique. Il est préférable d'utiliser un autre moyen contraceptif, en particulier de type mécanique
	saquinavir	CI	Risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur
carbamazépine	clozapine	AD	Risque de majoration des effets hématologiques graves
	dextro-propoxyphène	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Suivi des concentrations plasmatiques avec ajustement éventuel de la posologie de carbamazépine
	érythromycine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec risque de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique Utiliser de préférence un autre macrolide
	isoniazide	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec risque de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique
	lithium	AD	Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie
	tramadol	AD	Risque de diminution des concentrations plasmatique du tramadol
	valpromide	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage
phénobarbital	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du phénobarbital Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
	ifosfamide	CI	Seulement en cas d'utilisation du phénobarbital à visée prophylactique. Risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par le phénobarbital
phénytoïne	itraconazole	AD	Risque d'inefficacité de l'itraconazole et de son métabolite par augmentation du métabolisme hépatique
	chloramphénicol (voie générale)	AD	Surdosage en phénytoïne par réduction de son métabolisme
	cimétidine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec risque de surdosage
	cytotoxiques	CI	Phénytoïne à visée prophylactique : – avec doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate : risque de convulsion par réduction de l'absorption digestive de la phénytoïne – avec le busulfan, l'ifosfamide, : risque de majoration de la neurotoxicité du cytotoxique – avec l'étoposide, le ténoposide : risque de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la phénytoïne
	disulfirame	AD	Augmentation importante et rapide des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec risque de surdosage
	phénylbutazone	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec risque de surdosage
	sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne par inhibition du métabolisme et risque de toxicité
valproate de sodium	méfloquine	CI	Risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet convulsivant de la méfloquine
valpromide	carbamazépine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec risque de surdosage
lamotrigine	valproate de sodium, valpromide	AD	Risque majoré de survenue d'un syndrome de Lyell et d'augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine
topiramate	œstroprogestatifs	AD	Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par réduction des concentrations en œstrogènes

SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Pourquoi doser la concentration plasmatique ou sérique des antiépileptiques ?

Il existe une faible corrélation entre la dose de médicament administrée et la concentration plasmatique obtenue à l'équilibre. L'administration d'une dose thérapeutique usuelle même si elle est déterminée en mg/kg, peut tout aussi bien produire des concentrations plasmatiques sub-thérapeutiques, que thérapeutiques ou toxiques. Ces fortes variations inter-individuelles sont peut-être dues à une variation importante de la capacité du métabolisme hépatique (Barre, 1990; Johannessen, 1990). Toutefois, « *utiliser les concentrations sanguines pour ajuster le dosage pour que celui-ci soit compris dans la marge thérapeutique est une perte de temps et d'argent, et peut même s'avérer dangereux si un traitement efficace et bien toléré est modifié simplement parce que les concentrations ne sont pas dans les marges thérapeutiques publiées* » (International league Against Epilepsy's). Dans le cadre de l'optimisation thérapeutique, il est nécessaire d'avoir une relation étroite entre le laboratoire de pharmacocinétique et le prescripteur. L'intérêt du dosage semble primordial en début de traitement pour tous les principes actifs présentant des effets indésirables susceptibles d'entraver l'observance. D'autres facteurs interviennent sur la variabilité des concentrations : les coprescriptions, la physiopathologie du sujet, la compliance au traitement. Tous ces facteurs montrent que la seule corrélation valable est celle reliant la concentration plasmatique à la réponse clinique.

Indications du suivi thérapeutique

Le dosage des concentrations plasmatiques des antiépileptiques apporte souvent des renseignements cliniques utiles dans les situations suivantes (Garnett, 1993) :

- **en début de traitement pour ajuster la dose administrée** : il sera nécessaire d'effectuer le dosage quand la concentration sera à l'équilibre soit après un temps égal à 6 demi-vies (tableau 37.7) ;
- **en cas de modification de la dose ou d'une coprescription** : la modification de la dose, même mineure, peut entraîner une très forte variation des concentrations plasmatiques (ex. : la phénytoïne). Les associations de médicaments peuvent également accroître les concentrations. Des dosages seront de nouveau effectués quand les concentrations plasmatiques sont à l'équilibre ;
- **en cas d'échec du traitement** : ceci est important pour connaître la raison de la résistance au traitement. Il est possible de cette manière de savoir si la résistance est due à une non-observance du traitement par le patient ou à une métabolisation très rapide ; à moins qu'il ne s'agisse d'une réelle inefficacité d'origine pharmacologique ;
- **en cas d'intoxication** : quand un sujet développe des signes ou des symptômes d'une intoxication, le dosage des concentrations plasmatiques permet de savoir si l'antiépileptique est imputé ;

- **en cas d'affection intercurrente ou de modification physiologique** (ex. : la grossesse) : la cinétique des anticonvulsivants peut être modifiée ;
- **en contrôle de routine** : ceci permet de connaître la concentration plasmatique efficace pour un patient donné et constituer une référence individuelle en cas de problèmes ultérieurs. Chez un adulte bien équilibré, les dosages de routine ne doivent pas excéder 1 à 2 dosages par an. Pour que ces dosages soient efficaces, il est nécessaire de les rapporter au poids, à l'âge, au sexe, à la thérapeutique associée et au temps écoulé entre la dernière prise et le prélèvement (l'idéal étant le matin à jeun).

Quels médicaments doit-on doser ?

Pour que l'interprétation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques soit intéressante, il est indispensable de ne suivre que les traitements utiles et il est nécessaire d'établir une corrélation entre le taux thérapeutique et l'efficacité clinique (Garnett, 1993, Johannessen, 1990). Le tableau 37.7 donne les marges thérapeutiques et l'importance des dosages en fonction des antiépileptiques.

Surveillance des concentrations de phénytoïne

Le suivi thérapeutique des patients traités par la phénytoïne est obligatoire en raison de son index thérapeutique étroit, de sa toxicité importante, de sa cinétique non linéaire et enfin, du nombre important d'interactions médicamenteuses connues.

► **Méthodologie**

Dans la cinétique de la phénytoïne, la phase la plus importante est l'élimination. Elle est essentiellement hépatique par hydroxylation. Le dérivé inactif obtenu est éliminé dans les urines. L'hydroxylation est quantitativement très variable d'un individu à l'autre ; elle est transmise génétiquement selon un mode autosomal récessif. Ce mode de transmission explique les variations interindividuelles. Mais cette hydroxylation est également fonction de la posologie ; d'où la variabilité intra-individuelle. Ce phénomène est dû à la saturabilité du système enzymatique d'hydroxylation. La vitesse de cette métabolisation répond à l'équation de Michaëlis-Menten. En théorie, il est donc possible de déterminer la concentration à partir des doses administrées. En pratique, elle est irréalisable du fait des interactions médicamenteuses et alimentaires.

En pratique, on réalise une surveillance des concentrations plasmatiques et on pratiquera un réajustement *via* les posologies des concentrations en fonction de la clinique. Ce réajustement, s'il est nécessaire, s'effectuera très progressivement. L'instauration du traitement débute lentement, en général par une posologie :

- de 3 à 4 mg/kg/j chez l'adulte ;
- de 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant ;
- de 2 à 3 mg/kg/j chez le sujet âgé.

Cette posologie est à prendre :

- soit en 1 prise par jour : le soir pour obtenir les effets de pic et la sédation durant la nuit ;
 - soit en 2 prises, si les fluctuations sont trop importantes.
- Comme l'état d'équilibre est assez long à obtenir, il est possible, en milieu hospitalier exclusivement et sous surveillance clinique, d'administrer une dose de charge de 6 à 10 mg/kg/j.

Si les crises persistent, la posologie est augmentée pour situer la phénytoïnémie au creux entre 10 et 20 mg/L. Si elle est inférieure à 5 mg/L, l'augmentation sera de 50 mg/j chez l'adulte et si elle est entre 5 et 10 mg/L, la posologie sera augmentée de 25 mg/j chez l'adulte.

► Méthodes de dosage

Les méthodes immunologiques (RIA, EMIT, FPIA) sont très rapides mais présentent beaucoup d'interférences. Les méthodes chromatographiques (HPLC, CPG) sont plus précises mais plus longues à réaliser. Le temps de réalisation tend à diminuer avec les nouvelles méthodes HPLC.

Surveillance des concentrations de carbamazépine

La surveillance est également très utile pour la carbamazépine du fait des phénomènes d'auto-induction, de la résorption dose-dépendante et des variations inter- et intra-individuelles.

► Instauration du traitement

Pour éviter l'effet toxique, la diminution de la résorption en cas de trop forte dose administrée ou l'amplification de l'effet auto-inducteur, il est indispensable de débiter le traitement par une faible posologie : 1/4 de la dose usuelle. La posologie sera ensuite augmentée d'1/4 de dose chaque semaine. Cette dose devra être répartie en 3 à 4 prises/j ou en 2 prises si le *Tégréol LP* est prescrit.

► Méthodes de dosage

Les méthodes sont les mêmes que pour la phénytoïne avec les mêmes inconvénients et avantages, si ce n'est que la CPG dégrade la carbamazépine et l'époxy-carbamazépine.

► Que faut-il doser : carbamazépine et/ou époxy-carbamazépine ?

Il est intéressant de doser les deux car il y a une meilleure corrélation entre les taux thérapeutiques et l'efficacité clinique. Il semble en effet que le dérivé époxide possède une faible activité anticonvulsivante. Les concentrations plasmatiques d'époxide varient beaucoup d'un sujet à l'autre, surtout lorsque la carbamazépine est associée à des traitements inducteurs enzymatiques. De plus, l'époxide possède une toxicité plus importante et il est donc préférable de le surveiller. En cas d'administration conjointe de lamotrigine ou de felbamate, le dérivé 10-11 époxide de la carbamazépine doit, si possible, être dosé. Cette bithérapie a montré une augmentation du dérivé 10-11 époxide et une toxicité clinique (neurotoxique) chez certains patients (Thomas, 1993).

Surveillance des concentrations de phénobarbital

► Pourquoi doser ?

Malgré la très large utilisation du dosage plasmatique du phénobarbital, il reste un doute sur la pertinence de la surveillance des concentrations sériques. Il a été montré qu'il se produit un phénomène d'accoutumance aux effets sédatifs, c'est-à-dire que les effets sédatifs sont mieux supportés quand on augmente progressivement la posologie. Il pourrait y avoir de la même façon un effet d'accoutumance à l'effet antiépileptique. Si cela était vrai, le principe même d'une fenêtre thérapeutique n'a alors plus de sens.

Le suivi des taux plasmatiques de phénobarbital est important pour démontrer l'inefficacité d'un traitement, permettant de différencier la résistance à un traitement d'une non-observance au traitement, et permettant d'éviter le surdosage qui se caractérise par une ataxie, des nystagmus à 20-30 mg/mL (117,5-176,3 µmol/L), une dépression respiratoire, une hypothermie, un coma à 30-40 mg/mL (176,3-235 µmol/L), et un risque épileptogène pour des taux supérieurs à 40 mg/mL (235 µmol/L).

► Quand doser ?

Le matin à jeun, 4 semaines après le début du traitement. Il est inutile de doser avant car la demi-vie est très longue et l'état d'équilibre n'est pas encore atteint.

Surveillance des concentrations du valproate de sodium

La surveillance du valproate est plus difficile car la fenêtre thérapeutique n'est pas bien définie et très variable. De plus, il existe beaucoup de fluctuations inter- et intra-individuelles au cours du nyctémère, imposant une rigueur importante quant à l'heure du prélèvement. Il existe aussi un effet rémanent qui rendrait impossible une quelconque corrélation entre concentration plasmatique et efficacité clinique.

L'intérêt du dosage plasmatique reste pour le clinicien une amélioration de l'utilisation clinique et notamment, la possibilité de mettre en évidence des interactions médicamenteuses.

À hautes concentrations, la relation curvilinéaire entre la concentration sérique et la dose, ainsi que la saturabilité de la liaison protéique vont être prises en compte pour pouvoir interpréter les concentrations thérapeutiques.

Surveillance des concentrations des nouveaux antiépileptiques

Actuellement en France, le suivi thérapeutique n'est recommandé pour aucun des nouveaux antiépileptiques. Néanmoins, le suivi semble conseillé pour le felbamate du fait de sa forte métabolisation hépatique et de son effet inhibiteur sur la métabolisation des autres antiépileptiques. Étant donné leur métabolisation par les cytochromes P450 3A, il paraîtrait raisonnable de conseiller un suivi des concentrations sériques de l'oxcarbazépine, du stiripentol, et du topiramate quand ces médicaments sont associés à d'autres

psychotropes. Enfin, leur métabolisme étant inductible, il apparaîtrait logique de réaliser le suivi afin de s'assurer de l'obtention d'une concentration minimale active.

La vigilance reste donc de rigueur, notamment pour vérifier si les cas d'inefficacité, autres que ceux dus à l'inobservance, ne sont pas liés à une interaction médicamenteuse.

CONSEILS AU PATIENT

En matière d'épilepsie les conseils doivent être donnés au patient mais également à son entourage afin de lutter contre certaines idées fausses. Par ailleurs, ces conseils ont pour objectif de rassurer le patient qui ressent une sensation d'angoisse face à sa maladie.

Pour améliorer la vie quotidienne (Thomas, 1993). — La stabilisation de l'épilepsie en diminuant au maximum les crises, voire en les annulant est le facteur prépondérant qui permettra au patient de mieux vivre avec sa maladie. Hormis les conseils d'observance de la thérapeutique, il est possible en respectant certaines règles de vie de faciliter la stabilisation des crises :

- a) Respecter un temps de sommeil minimum avec endormissement et réveil à heure fixe. Dans le cas où le sujet se coucherait plus tard, il lui est recommandé de se lever plus tard.
- b) La pratique d'un sport est conseillée car c'est l'un des facteurs les plus importants dans l'intégration d'un épileptique dans la société. Il faut simplement éviter tous les sports qui pourraient mettre en péril le sujet en cas de crise.
- c) La télévision, les jeux vidéo et les ordinateurs sont accessibles à tous les épileptiques qui ne sont pas atteints d'une épilepsie photosensible. Si le sujet est atteint de cette dernière, il suffit de lui conseiller de regarder les écrans à bonne distance, dans une pièce bien éclairée. Enfin, dans la mesure où cela est possible le sujet choisira une télévision et un écran d'ordinateur avec des hautes fréquences de balayages afin d'avoir une image la plus stable possible.

- d) L'alimentation et la boisson ne génèrent jamais de crise d'épilepsie si elles sont consommées avec modération. Ainsi, les boissons dites excitantes, thé, café sont autorisées. Quant à l'alcool, en pratique, il est considéré qu'un verre de vin ou d'alcool de temps à autre n'est pas délétère.
- e) L'autorisation de conduite d'un véhicule est un acte important qui demande de bien connaître le patient et son épilepsie. Cette autorisation est uniquement de la compétence médicale ;
- f) Un épileptique peut avoir une vie sexuelle tout à fait normale. En cas de baisse de la libido, il est impératif de rechercher une autre cause : psychologique ou médicamenteuse (surdosage).
- g) Si une épileptique désire prendre un contraceptif oral, il faudra équilibrer l'épilepsie avec un traitement non inducteur enzymatique, dans la mesure où cela est possible.
- h) Si une épileptique désire un enfant, il faudra lui conseiller de consulter son épiléptologue, même si l'épilepsie est bien contrôlée, afin que celui-ci adapte le traitement en vue de la grossesse.

Pour minimiser les conséquences des crises (Crespel, 1998). — Les conseils pour minimiser les conséquences d'une crise sont destinés à l'entourage du patient. Ces conseils sont essentiellement des conseils de prévention pour éviter que le patient ne se blesse au cours de sa crise :

- a) Pour éviter les morsures de la langue, une canule peut être utilisée, mais il faut interdire l'usage des doigts ou d'un mouchoir.
- b) Pour éviter les traumatismes, il est conseillé de mettre une couverture ou un coussin entre le sol et les points d'appui du corps. Tous les ustensiles susceptibles de blesser doivent être enlevés dans la mesure du possible (lunette, collier, montre, etc.).
- c) Pour éviter les inhalations liquidiennes, il est important de placer le patient dans la position latérale de sécurité.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Épilepsie

Ce terme recouvre un ensemble de symptômes analogues qui reflètent une perturbation du fonctionnement cérébral. Ce dysfonctionnement est un processus complexe consécutif à un défaut du système d'inhibition GABA et/ou un excès des systèmes excitateurs (aspartate, glutamate). Cette pathologie peut se manifester sous de nombreuses symptomatologies, auxquelles il convient d'associer le bon traitement. Ce traitement sera d'ailleurs modifié en cas de survenue d'état de mal.

Stratégie thérapeutique

Les **antiépileptiques** utilisés agissent principalement :

- soit en bloquant les canaux ioniques voltage-dépendants (carbamazépine, fosphénytoïne, lamotrigine, phénytoïne, oxcarbazépine, topiramate et éthosuximide);
- soit en potentialisant le système inhibiteur GABA (benzodiazépines, phénobarbital, primidone, progabide, vigabatrin, tiagabine, stiripentol, valproate de sodium et gabapentine);
- soit en inhibant les systèmes excitateurs (topiramate et felbamate).

Les **critères de choix** varient selon la symptomatologie clinique et l'âge du patient. Il est indispensable de connaître le diagnostic pour pouvoir optimiser les traitements. Il est notamment important de savoir si l'épilepsie est de type généralisé, partiel, simple ou complexe. Les nouveaux antiépileptiques ne sont pas encore utilisés en première intention par manque de recul quant à leur utilisation en clinique. Mais les premiers résultats semblent montrer pour ces produits une bonne activité sur les épilepsies partielles et sur les états de mal épileptique en ce qui concerne le lorazépam et la fosphénytoïne. Dans le cadre du traitement du mal épileptique, le traitement de première intention est une

association benzodiazépine pour une action rapide et phénytoïne ou sa prodrogue pour une action à long terme.

Prévention de l'iatropathologie

Tous les produits prescrits comme anticonvulsivant entraînent des effets indésirables qui peuvent être gravissimes : effet tératogène, troubles digestifs, détérioration au long cours des fonctions cognitives, toxicité hépatique, hématologique et cutanée. De plus, parmi ces médicaments certains ont une marge thérapeutique étroite avec des risques importants de surdosage en cas d'interactions médicamenteuses. Cette petite marge thérapeutique explique qu'il soit nécessaire de réaliser un suivi des concentrations sériques pour les produits suivants : carbamazépine (5-12 mg/mL), phénobarbital (15-40 mg/mL), phénytoïne (10-20 mg/mL) et le valproate de sodium (50-100 mg/mL). En ce qui concerne les nouveaux antiépileptiques, il n'y a pas pour l'instant de recommandations pour le suivi thérapeutique, mais certaines propriétés pharmacocinétiques de ces produits laissent à penser qu'il pourrait devenir nécessaire de le réaliser.

Conseils au patient et à son entourage

Afin de lutter contre les idées fausses qui existent encore sur l'épilepsie, il est indispensable de communiquer avec le patient et de l'éduquer sur sa maladie. Il est prouvé que ce sont les patients qui ont le mieux compris leur maladie, qui sont les plus observants. Hormis ceci, il est utile de donner quelques conseils d'hygiène de vie concernant : la durée de sommeil, quelles boissons consommer, l'attitude à adopter face à un écran, etc. Enfin, il est utile de donner à la famille quelques recommandations sur les gestes possibles en cas de crise, notamment pour protéger le patient et lui éviter, le plus possible, de se blesser.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1 : épilepsie de l'adulte. Un patient de 35 ans, représentant de commerce, épileptique depuis l'âge de 10 ans est hospitalisé au retour d'un voyage d'affaire en Côte d'Ivoire. À son entrée, le patient est déjà semi-conscient. Son traitement est alors de : *Tégrétol* 400 mg LP (2/j); *Dépakine Chrono* (3/j); *Gardénal* 10 cg (1/j) et *Lariam* (1/sem). Le sujet revenant progressivement à lui, l'interne de porte aux urgences décide de ne rien changer au traitement, et fait transférer le patient en neurologie après avoir demandé un dosage plasmatique des concentrations des trois antiépileptiques et une recherche de *Plasmodium*. Les résultats des concentrations sont respectivement pour la carbamazépine, l'acide

valproïque et le phénobarbital de 10, 150 et 36 mg/L. Quant à l'examen parasitologique (observation sur lame et goutte épaisse), il est négatif. Le lendemain matin, le patient explique qu'il ne supporte plus la chaleur car peu de temps après son arrivée en Côte d'Ivoire, il a présenté des crises. Le patient est totalement désemparé car il pense qu'il va perdre son travail qui nécessite de nombreux aller et retour en Côte d'Ivoire. Au vu de ces propos et des encéphalogrammes montrant des signes d'épilepsies, le neurologue décide d'instaurer le traitement suivant : *Tégrétol* 400 mg LP (2/j); *Dépakine Chrono* (3/j); *Lamictal* 25 mg (1/J); *Quinimax* 500 mg (3/j) pendant 3 semaines et *Prozac* 20 mg (1/j).

QUESTIONS

1. **En fonction du traitement initial, quel(s) est (sont) le(s) type(s) de crise le(s) plus probable(s) dont souffre ce patient?**
 - a) Une crise partielle simple.
 - b) Une crise partielle complexe.
 - c) Une crise généralisée tonico-clonique.
 - d) Un syndrome convulsif.
 - e) Une crise non identifiée.
2. **Quelle est la cause probable de l'état inconscient de ce patient?**
 - a) Un paludisme pernicieux.
 - b) Une épilepsie induite par la chaleur.
 - c) Une épilepsie induite par l'interaction carbamazépine – méfloquine.
 - d) Une épilepsie induite par l'interaction acide valproïque – méfloquine.
 - e) Un état de mal épileptique.
3. **Parmi les propositions suivantes concernant les concentrations d'antiépileptiques, quelles sont celles qui sont vraies?**
 - a) La « tégrétolémie » est dans les limites de la marge thérapeutique.
 - b) La « tégrétolémie » est en dessous des limites de la marge thérapeutique.
 - c) la « dépakinémie » est au-dessus des limites de la marge thérapeutique.
 - d) La « dépakinémie » est dans les limites de la marge thérapeutique.
 - e) La « barbitémie » est au-dessus des limites de la marge thérapeutique.
 - f) La « barbitémie » est dans les limites de la marge thérapeutique.
4. **La posologie du Lamictal est-elle correcte? Expliquez pourquoi.**
5. **Dans le cas de ce patient, expliquez pourquoi, en choisissant parmi les propositions suivantes, la prescription du Prozac n'était pas judicieuse.**
 - a) La dépression du patient étant réactionnelle, il ne faut pas la traiter.
 - b) Une explication de l'incident (soutenue ou non par une psychothérapie) aurait vraisemblablement suffi pour ce patient.
 - c) Les antidépresseurs en abaissant le seuil épileptogène peuvent déclencher une épilepsie, surtout si l'arrêt est brutal.
 - d) La fluoxétine peut entraîner une augmentation importante des concentrations de carbamazépine.
6. **Quels sont les conseils pharmaceutiques à donner à ce patient?**
 - a) Avaler sans croquer *Tégrétol* 400 mg LP et *Dépakine Chrono*.

- b) Prendre *Tégrétol* 400 mg LP et *Dépakine Chrono* toujours au même moment en fonction des repas.
- c) Il vaut mieux prendre *Dépakine* pendant le repas pour accroître la biodisponibilité.
- d) Il vaut mieux prendre *Tégrétol* pendant le repas pour accroître la biodisponibilité.
- e) *Lamictal* doit toujours être pris à jeun.

RÉPONSES

1. b), c)
 - a), d) Comme il est défini dans le tableau 37.1, la réponse a) est incorrecte car il n'y a pas de perte de conscience. La réponse d) n'est pas vraisemblable dans ce cas puisque le patient n'a pas de fièvre.
 - e) Cette réponse aurait pu être bonne, si nous n'avions pas eu dans la description la notion d'une épilepsie diagnostiquée depuis 20 ans.
 - b), c) Ce sont les deux bonnes réponses car ces deux types d'épilepsies peuvent entraîner des pertes de conscience. Seules l'observation ou la description par un tiers peuvent faire la différence entre ces deux types. Les crises partielles complexes n'entraînent une perte de conscience que dans un deuxième temps, alors que les crises généralisées, dont font partie les crises tonico-cloniques, sont d'emblée avec perte de conscience.
 2. d)
 - a) Ceci est peu vraisemblable car l'examen biologique est revenu négatif et le sujet, sans modification de traitement, a repris connaissance.
 - b) Cette réponse serait possible si l'observation faisait mention d'une déshydratation. De plus, chez des homéothermes, comme chez l'homme, la température extérieure a peu d'importance à partir du moment où les pertes hydriques sont corrigées par un apport équivalent.
 - c) Il n'existe pas d'interaction carbamazépine – méfloquine décrite à l'heure actuelle.
 - e) Cette réponse est fausse car le sujet reprend conscience rapidement puisqu'à son arrivée, il est déjà semi-conscient.
 - d) La méfloquine accélère le catabolisme de l'acide valproïque, d'où un effet anticonvulsivant plus faible de ce dernier auquel vient s'ajouter l'effet convulsivant intrinsèque de la méfloquine.
 3. a), c), f)
- Les marges thérapeutiques de ces trois antiépileptiques sont respectivement pour carbamazépine, acide valproïque et phénobarbital : 6-12 mg/L ; 50-100 mg/L ; 15-40 mg/L. Les réponses b) d) e) sont par conséquent fausses.
4. Oui.
- La posologie faible de *Lamictal* s'explique par la mise en place du traitement et de la coprescription de la

Dépakine qui potentialise la toxicité cutanée de la lamotrigine. Cette toxicité peut être gravissime et aller jusqu'à un syndrome de Lyell.

5. **b), c), d)**
- a) Le caractère exogène d'une dépression n'est pas une contre-indication à un traitement médicamenteux.
 - b) Étant donné l'historique du patient, basé essentiellement sur la crainte de la perte de son travail, une explication par le médecin de l'incident aurait vraisemblablement suffi.
 - c) De plus, la fluoxétine comme tous les antidépresseurs est susceptible d'abaisser le seuil épileptogène et d'entraîner des crises surtout au moment de l'arrêt du traitement si celui-ci est arrêté trop rapidement.
 - d) Enfin, la fluoxétine peut accroître les concentrations de carbamazépine de manière très importante car elle inhibe le cytochrome P450_{3A4} qui métabolise la carbamazépine.
6. **a), b), d)**
- a) Les comprimés à libération prolongée ne doivent pas être croqués, triturés car cela modifie la libération du médicament dans l'organisme et donc le profil d'efficacité attendu.
 - b) Comme l'alimentation modifie la quantité absorbée ou la tolérance du traitement, il est indispensable de prendre les traitements toujours au même moment en fonction des repas.
 - c) **d)** Ainsi, il est préférable de prendre l'acide valproïque pendant le repas pour améliorer sa tolérance alors que la carbamazépine pris pendant le repas voit sa biodisponibilité augmentée.
 - e) Par opposition, l'alimentation ne semble pas avoir d'influence sur les nouveaux antiépileptiques.

Cas n° 2 : épilepsie de l'enfant. Un jeune patient de 6 ans, pesant 22 kg, est amené aux urgences de l'hôpital en crise épileptique. Le médecin lui administre du *Valium* injectable (diazépam) par voie intraréctale. Au bout de 15 min, la crise n'a pas cédé et la glycémie est de 2 mmol/L. Devant ce tableau, il est administré au jeune patient par voie IV : une nouvelle dose de *Valium* (diazépam) associée à du *Dilantin* (phénytoïne). Dix minutes plus tard, le patient reprend conscience. Dès lors, le neurologue décide de prescrire *Micropakine* (valproate de sodium).

Un mois plus tard, le patient présente toujours des crises. Malgré le traitement, trois crises se sont produites durant cette période. Après étude (électroencéphalogramme...), le diagnostic porté est celui d'épilepsie partielle. Afin d'accroître l'efficacité du traitement, *Sabril* (vigabatrin) est adjoint à *Micropakine*. Quelques mois plus tard, un autre neurologue modifie complètement le traitement anticonvulsivant et décide de mettre en place une monothérapie à base de *Lamictal* (lamotrigine). Dès lors, le patient est équilibré et ne présente plus de signes caractéristiques à l'électroencéphalogramme.

QUESTIONS

1. **Quelle est la pathologie dont souffre ce jeune patient à son entrée à l'hôpital?**
 - a) Des crises convulsives complexes répétées.
 - b) Une crise convulsive juvénile intense.
 - c) Un état de mal épileptique.
 - d) Un syndrome myoclonique.
2. **Parmi les schémas thérapeutiques suivants, quels sont ceux qui sont les plus adaptés pour ce patient?**
 - a) *Valium* (20 mg/kg) IV lente (3 min) + *Dilantin* (20 mg/kg) IV injecté en seringue autopulsée (débit : 30 mg/min).
 - b) *Valium* (4,5 mg) IV lente (3 min) + *Dilantin* (10 mg/kg) IV injecté en seringue autopulsée (débit : 90 mg/min).
 - c) *Valium* (10 mg) par voie rectale + *Dilantin* (10 mg/kg) IV, injecté en seringue autopulsée (débit : 30 mg/min).
 - d) *Valium* (30 gouttes) par voie orale + *Dilantin* (10 mg/kg) IV injecté en seringue autopulsée (débit : 30 mg/min).
 - e) *Valium* (4,5 mg) IV lente (3 min) + *Dilantin* (10 mg/kg) IV injecté en seringue autopulsée (débit : 30 mg/min).
3. **Si aucun résultat thérapeutique n'avait été obtenu au bout de 30 min avec le traitement précédent, quel aurait été le traitement suivant?**
 - a) Une nouvelle injection de *Valium*.
 - b) Une injection de *Rivotril*.
 - c) Une injection de thiopental.
 - d) Une injection d'anesthésiques généraux.
 - e) Une injection de *Gardénal*.
4. **Quelles sont les deux propriétés qui peuvent justifier la prescription du valproate de sodium chez cet enfant?**
 - a) Une absence de toxicité.
 - b) Un spectre d'action le plus large.
 - c) Une AMM pédiatrique.
 - d) Peu d'interaction avec les médicaments coprescrits.
 - e) Une action rapide.
5. **Quelle est la précaution importante à prendre avant et pendant la durée du traitement par l'acide valproïque?**
 - a) Un bilan de la fonction rénale.
 - b) Un bilan de la fonction cardiaque.
 - c) Un bilan de la fonction pancréatique.
 - d) Un bilan de la fonction oculaire.
 - e) Un bilan de la fonction hépatique.
6. **Pourquoi l'adjonction du vigabatrin chez ce jeune patient n'était pas l'attitude thérapeutique optimale?**
 - a) Le vigabatrin n'est pas indiqué dans l'état de mal épileptique.
 - b) Le vigabatrin n'est pas indiqué chez l'enfant.
 - c) La monothérapie devait être essayée.
 - d) Le vigabatrin est contre-indiqué avec le valproate de sodium.

RÉPONSES

1. c)

c) Seule cette réponse est correcte.

a) En effet, le terme de crises épileptiques complexes répétées s'adresse aux cas où le patient fait de nombreuses crises mais présente, entre chaque crise, un retour à un état de conscience normal.

b) Le terme de crise intense ne signifie rien.

d) Enfin dans le cas de crises myocloniques, il n'y a pas de perte de conscience.

2. c), e)

Comme ce jeune patient est en état de mal, le traitement, qui est une urgence absolue, associe obligatoirement un benzodiazépine et la phénytoïne. Le traitement de référence actuellement est une association de diazépam (0,2 à 0,3 mg/kg) en IV lente et de phénytoïne (7 à 10 mg/kg) en perfusion lente (débit < 50 mg/minute).

e) Dans ces conditions, la réponse e) est une réponse correcte.

a), b) Le traitement a) est un protocole pour adulte et dans le traitement b), le débit de perfusion est trop élevé.

c) Dans le cas d'un enfant une alternative est possible, elle consiste à administrer le diazépam par voie rectale à la posologie de 0,5 mg/kg.

d) Cette réponse est forcément fautive, puisque l'état d'inconscience du patient interdit toute administration par voie orale.

3. a), e)

a), e) Dans le cas de mal épileptique persistant (> 30 min), les traitements adaptés sont le diazépam et le phénobarbital.

b) Par contre, le clonazépam n'a pas l'indication pour le traitement des états de mal épileptique.

c), d) Le thiopental et les anesthésiques généraux sont des traitements de dernières lignes qui ne sont utilisés que lorsque l'état de mal ne répond pas aux traitements

précédents. Le détail des posologies dans cette indication est donné dans le tableau 37.8 du présent chapitre.

4. b), c)

c) L'acide valproïque fait partie des antiépileptiques anciens. Le recul sur son utilisation lui a permis d'obtenir une AMM pédiatrique.

b) Ce médicament est le seul principe actif qui possède une activité validée sur tous les types d'épilepsies, d'où sa place en première ligne dans la thérapeutique anticonvulsivante.

e) Son délai d'action n'est pas plus rapide que les autres anticonvulsivants classiques hormis, bien sûr le diazépam.

a) L'inconvénient de ce principe actif est sa toxicité hépatique qui peut se traduire par des hépatites cytolitiques pouvant être mortelles.

d) L'acide valproïque est un inhibiteur enzymatique, notamment du cytochrome P450_{3A4} ce qui entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de nombreux principes actifs.

5. e)

Étant donné l'importance de la toxicité hépatique, il est indispensable de réaliser un bilan initial de la fonction hépatique, puis régulièrement durant la première année de traitement. Un bilan de la fonction pancréatique peut également être réalisé mais uniquement en cas d'antécédents, car quelques cas de pancréatites ont été décrits avec l'acide valproïque. Les autres bilans apparaissent totalement inutiles.

6. c)

La réponse à cette question est donnée dans le schéma thérapeutique de la figure 37.1 du présent chapitre.

c) Après l'échec d'une première monothérapie, une seconde doit être instaurée avant d'envisager une bithérapie.

a), b) Le vigabatrin possède l'indication épilepsie partielle chez l'enfant.

d) Il n'y a aucune contre-indication à son association avec l'acide valproïque.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ALLBRIGHT P., BRUNI J. — Reduction of polypharmacy in epileptic patients. *Arch. Neurol.* 1985, 42, 644-647.

BARRE J., ed. — Surveillance thérapeutique des traitements antiépileptiques. in : G. Houin, *Pharmacocinétique*. Ellipses, Paris, 1990, 248-259.

BIRABEN A., BEAUPLET A. — Stratégie thérapeutique dans l'épilepsie. *Rev. Prat.* 2005, 55, 271-283.

BLENNOW G., HEIJBEL J., SANDSTEDT P *et al.* — Discontinuation of antiepileptic drugs in children who have outgrown epilepsy : effect on cognitive function. *Epilepsia*, 1990, 31 (suppl. 4), S50-53.

CATAU G. — Les médicaments de l'épilepsie. *Actualités pharmaceutiques*, 1993, 313, 42-50.

CHADWICK D. — *Gabapentin*. In : M. R Trimble ed., An appraisal of some new anticonvulsivants. A clinical perspective. John Wiley & Sons Ltd, 1994, 75-90.

CRESPÉL D.-A., BALDY-MOULINER M. — Crises convulsives de l'adulte : diagnostic et conduite à tenir en situation d'urgence avec la posologie médicamenteuse. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 2 291-2 294.

DOROSZ P.-H. — Monographies. in : *Guide pratique des médicaments*. Maloine, Paris, 2006.

DOSSIER DU CNIMH. — *Les nouveaux antiépileptiques*. 1997, XVIII, 5-6.

DUNCAN J.S., SHORVON S.D., TRIMBLE M.R. — Effects of removal of phenytoin, carbamazepine and valproate on cognitive function. *Epilepsia*, 1990, 31, 584-591.

- DUPONT S. — Approche syndromique de l'épilepsie : utilité pour les choix thérapeutiques. *Rev. Prat.*, 2005, 55, 251-258.
- GARNETT W.R. — Epilepsy. in : Di Piro J.T., Talbert R.L., Hayes P. E., Yee AG. C., Matzke G. R., Posey L.M., *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. Appleton & Large, 2nd edition, 1993, 879-903.
- GARNETT W.R. — Discontinuing anticonvulsant medications. *Clin. Pharmacol.*, 1984, 3, 456-457.
- GREENE R.J., HARRIS N.D. — Epilepsy. In: *Pathology and therapeutics for pharmacist. a basis for clinical pharmacy practice*, Chapman et Hall, 356-364.
- GUERRINI R. — Epilepsy in children. *Lancet*, 2006, 367, 499-524.
- HARDEN C.L. — New antiepileptic drugs. *Neurology*, 1994, 44, 787-795.
- HAUSSER W.A., NELSON K.B. — Epidemiology of epilepsy in children. *Cleveland. Clin. J. Med.*, 1989, 56 (suppl. part. 2), S185-194.
- HAUSSER W. A., HESDORFFER D.C. — Facts about epilepsy. In: *Epilepsy foundation of America*. Demos publications, New York, 1990, 1-16.
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. — Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. 2004.
- HIRSCH E., THIRIAUX A., ARZIMANOGLOU A. — Le traitement des syndromes épileptiques : « dix ans après ». *Epileptic disorders*, 1999, vol 1, special issue 2, 43-47.
- INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY : COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY. — Proposal for revised classification of Épilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30 : 389-399.
- JENCK M.A., REYNOLDS M.S. — Anticonvulsant drug withdrawal in seizure-free patients. *Clin. Pharmacol.*, 1990, 9, 781-787.
- JOHANNESSEN S.I. — Rôle du dosage des médicaments dans le traitement des épileptiques. *Rev. Prat.*, 1990, 40 (suppl. 2), 40-44.
- KARCESKI S., MORRELL M., CARPENTER D. — The expert consensus guideline series : treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2001, 2, A1-A50.
- LAURENCE K., JAMES N., MILLER M., TENNANT G., CAMPBELL H. — Double blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br. Med. J.*, 1981, 282, 1509-1511.
- LOISEAU P., DUCHÉ P. — Traitement médical des épilepsies. *Rev. Prat.*, 1990, 40 (suppl. n° 2), 33-9.
- LOISEAU P., WEBER M. — Épilepsie et tératogénèse. Communiqué de la Ligue française contre l'épilepsie. *Revue de Neurologie*, 1986, 10 (142), 800.
- LOWENSTEIN D.H., ALLDREDGE B.K. — Status epilepticus. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 38 (14), 970-976.
- MALLET L. — Les Anticonvulsifs. in: Barbeau-Guimond-Mallet, *Médicaments et personnes âgées*. Maloine, Paris, 1991, 347-358.
- MIGNOT G. — Les principes du traitement de l'épilepsie au long cours. *Prescrire*, 1995, 157, 851-853.
- MONTASTRUC J.-L. — Les médicaments antiépileptiques sont-ils tératogènes ? *La lettre du pharmacologue*, 1989, 6 (3), 154.
- PETERSON G.M., MCLEAN S., MILLINGER K.S. — A randomized trial of strategies to improve patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia*, 1984, 25, 412-417.
- PIGUET V., VOGT N. — Médicaments contre l'épilepsie. In: Abramowicz M., eds, *Medical letter. On drugs and therapeutics*. Édition française 1995a, 11 (17), 47-50.
- PIGUET V., VOGT N. — Lamotrigine pour le traitement de l'épilepsie. In: Abramowicz M., ed., *Medical letter. On drugs and therapeutics*. Édition française 1995b, 8 (17), 29-31.
- PUGH C.B., GARNETT W.R. — Current issues in the treatment of epilepsy. *Clinical Pharmacology*, 1991, 10, 335-358.
- RICHENS A., PERUCA E. — Clinical Pharmacology and medical withdrawal, second part. In: Laidlaw J., Richens A., Chadwicks D., *Textbook of epilepsy*. 4th ed., Churchill Livingstone, Edinburg, 1993.
- SAULNIER J.-L., TALBERT M., PREAUX N. — Neurologie et psychiatrie. In: Saulnier J.-L., Talbert M., Preaux N., eds, *Médicament, heure et alimentation*. APHIF, Paris, 1981, 94-97.
- SEMAH F., PICOT M.C., ADAM C. et al. — Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence ? *Neurology*, 1998, 51, 1256-1262.
- SCHMIDT D., EINICKE I., HAENAL F. — The influence of seizure type on the efficacy of plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine. *Arch. Neurol.*, 1986, 43, 263-265.
- SMITH M.C., BLECK T.P. — Convulsive disorders : toxicity of anticonvulsants. *Clin. Neuropharmacol.*, 1991, 14, 97-115.
- SUNDARAM M.B.M. — Etiology and patterns of seizures in the elderly. *Neuroepidemiology*, 1989, 8, 234-238.
- SUNG C. Y., CHU N.S. — Epileptic seizures in elderly people : aetiology and seizure type. *Age Ageing*, 1990, 19, 25-30.
- TAKAKI S., KUROKAWA T., AOYAMA T. — Monitoring drug noncompliance in epileptic patients : Assessing phenobarbital plasma levels. *Ther. Drug. Monit.*, 1995, 7, 87-91.
- THOMAS P. — *L'épilepsie*. Collection Abrégés de médecine, Masson, Paris 1993.
- THOMAS P. — Traitement médical des épilepsies. *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier Paris), Neurologie, 17-045-A-50, 1999, 11 p.
- TODT H. — The late prognosis of epilepsy in childhood : Result of a prospective follow-up study. *Epilepsia*, 1984, 25, 137-144.
- VIDAL. — Monographies. in : *Dictionnaire Vidal*, Paris, OVP, 2006.
- WAGNER M.L. — Felbamate. A new antiepileptic drug. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, 51, 1 657-1 666.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	802
<i>Historique, épidémiologie et étiologie</i>	802
<i>Physiopathologie et diagnostic</i>	802
<i>Médicaments antiparkinsoniens</i>	802
Classification	802
Mécanisme d'action des antiparkinsoniens	802
Relations structure-activité	804
Pharmacocinétique	804
Critères de choix thérapeutique	805
<i>Antiparkinsoniens « d'appoint »</i>	805
<i>Antiparkinsoniens « majeurs »</i>	805
<i>Critères thérapeutiques décisionnels</i>	805
<i>Critères économiques de choix</i>	806
Optimisation thérapeutique	806
<i>Optimisation posologique</i>	806
Posologies, plan des prises, conseils d'administration	806
Adaptation posologique	807
<i>Prévention des risques d'interactions de niveau « à prendre en compte » et « précautions d'emploi »</i>	808
<i>Prévention de l'iatro-pathologie</i>	808
Prévention des risques majeurs, contre indications et associations déconseillées	808
Prévention des effets indésirables	809
<i>Conseils au patient</i>	810
CE QU'IL FAUT RETENIR	811
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	811
Références bibliographiques	814

38

Traitement de la maladie de Parkinson

Chapitre révisé pour cette édition par :

Nicolas Venisse

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Poitiers, chargé d'enseignement,
faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Antoine Dupuis

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Poitiers, maître de conférences,
pharmacie clinique, faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Serge Bouquet[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Poitiers; professeur,
faculté de pharmacie clinique,
Poitiers, France*

GÉNÉRALITÉS

(Broussole, 1997 ; Montastruc *et al.*, 1992 ; Hingtgen *et al.*, 1998)

HISTORIQUE,
ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE

La maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois par Sir James Parkinson en 1817 sous le nom de « Paralyse agitante » et fut assimilée d'une façon simpliste depuis les années 1960, à une carence dopaminergique au niveau des noyaux gris centraux. Elle touche 80 000 personnes en France soit une prévalence de 1,4 pour mille. Elle concerne 1,5 % des sujets âgés de plus de 60 ans. Elle débute dans 75 % des cas entre 50 et 70 ans et une enquête récente de l'association « France Parkinson » montre qu'environ 50 % des malades ont dû cesser leur activité professionnelle en raison du handicap causé. La cause de la maladie reste mal connue à l'exception des traumatismes crâniens répétés chez les boxeurs. Le rôle des facteurs environnementaux n'est pas complètement établi même si la prévalence est plus importante dans certaines régions. Un facteur génétique a été évoqué car certaines familles sont particulièrement touchées.

PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

Les principaux symptômes sont caractérisés par la triade suivante : akinésie, tremblements et rigidité, associés ou non à des troubles dépressifs et cognitifs.

Certains malades présentent essentiellement des formes trémulantes alors que d'autres ont des stigmates akinéto-hypertoniques où les trois types de symptômes associés. L'*akinésie* se caractérise par la rareté et la lenteur des gestes automatiques des malades (toilette, habillage, alimentation). L'*hypertonie* ou rigidité touche essentiellement le tonus de posture et l'extension passive de l'avant-bras cède par à-coups : « phénomène de la roue dentée ». Les *tremblements* prédominent au niveau des doigts au repos et cessent au cours des mouvements volontaires.

Au plan physiopathologique, la maladie de Parkinson s'explique par la dégénérescence progressive du nigrostriatum qui régule la motricité automatique. Ce système comprend schématiquement un faisceau ascendant nigrostrié dopaminergique et un faisceau descendant composé des interneurons cholinergiques striataux et une voie longue striato-nigrique à médiation GABAergique. Les mouvements automatiques dépendent de l'équilibre entre les composantes dopaminergiques et cholinergiques. L'hypo-fonctionnement dopaminergique et l'hyperactivité cholinergique relative, constituent l'origine biochimique de la maladie. Ainsi, la maladie de Parkinson peut être considérée comme une déficience dopaminergique striatale. Ce concept reste toutefois simpliste, puisque de nombreux autres neuromédiateurs interviennent dans le contrôle du mouvement : noradrénaline, sérotonine, glutamate, etc.

MÉDICAMENTS ANTIPARKINSONIENS

Classification

Fabre. *et al.*, 1997 ; Gottwald *et al.*, 1997 ; Petit *et al.*, 1994.

► Lévodopa

Elle reste le médicament de référence du traitement de la maladie de Parkinson agissant essentiellement sur la rigidité et l'akinésie, mais elle est systématiquement associée à un **inhibiteur de dopa-décarboxylase** :

- L-dopa + benserazide = *Modopar* ;
- L-dopa + carbidopa = *Sinemet*, *Duodopa*.

L'utilisation de l'une ou l'autre de ces spécialités est préconisée, en cas de fluctuations motrices, en association avec un **inhibiteur de la catéchol-O-yméthyl transférase (ICOMT)** : la tocapone (*Tasmar*) ou l'entacapone (*Comtan*), afin d'améliorer la disponibilité cérébrale de la lévodopa. Il existe une spécialité associant L-dopa, carbidopa et entacapone (*Stalevo*).

► Anticholinergiques

Ils constituent une thérapeutique d'appoint agissant essentiellement sur les tremblements : trihexyphénydyle (*Artane*), trospatépine (*Lepticur*).

► Agonistes dopaminergiques

Ils comprennent :

- les agonistes dopaminergiques ergotés : bromocriptine (*Parlodel* ou *Bromokin*), lisuride (*Dopergine*), pergolide (*Celance*) ;
- les agonistes dopaminergiques non ergotés : ropinirole (*Requip*), apomorphine (*Apokinin*), piribédil (*Trivastal*), pramipexole (*Sifrol*).

Ils sont efficaces moins rapidement que la L-dopa mais mieux tolérés que la thérapeutique substitutive.

► Autres

Nous disposons également d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase spécifique (MAO_B) : la sélégiline (*Déprényl*) et d'un dérivé agoniste dopaminergique et anticholinergique d'activité modérée : l'amantadine (*Mantadix*).

Mécanisme d'action des antiparkinsoniens

(Allain, 1995 ; Lees, 1993 ; Nicoullon, 1995 ; Quinn, 1995 ; Soltis *et al.*, 1997 ; Hingtgen *et al.*, 1998 ; Benett *et al.*, 1999)

Dans la thérapeutique substitutive, la dopamine exerce des effets pharmacologiques vasculaires périphériques et ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), d'où l'utilisation de son précurseur : la L-dopa. Cette dernière est systématiquement associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique : le benserazide et la carbidopa dans les spécialités respectives : *Modopar* et *Sinemet*, afin de réduire ses effets délétères périphériques (digestifs, tensionnels et arythmogènes) et d'optimiser sa disponibilité centrale. Dans un souci d'amélioration de la diffusion

Tableau 38.1. Médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson en France en 2006.

Classes thérapeutiques DCI	Noms commerciaux	Dosages	Posologies
Dopathérapie			
lévodopa + benzérazide	<i>Modopar</i>	Gélules à 50/12,5 ; 100/25 et 200/50 mg	Posologie progressive Posologie optimale : 6 × 125 mg ou 3 × 250 mg/j
	<i>Modopar dispersible</i>	Cp. séc. disp. à 100/25 mg	
	<i>Modopar LP</i>	Gél. LP 100/25 mg	Si fluctuations d'activité
lévodopa + carbidopa	<i>Sinemet</i>	Cp. à 100/10 et 250/25 mg	Optimale 8 × 250 mg/j
	<i>Sinemet LP</i>	Cp. LP à 100/25 et 200/50 mg	Si fluctuations d'activité
	<i>Duodopa</i>	Gel intestinal à 20/5 mg/mL	Fluctuations et dyskinésies invalidantes non contrôlées par traitement standard
Anticholinergiques			
bipéridène	<i>Akinéton</i>	Cp. LP à 4 mg	Ad : 4-8 mg en 1 prise
trihexyphénidyle	<i>Artane</i>	Inj. IM 10 mg/5 mL Cp. 2 et 5 mg Gttes buv. 0,1 mg/gtte	Ad : 5-30 mg/j Ad : 4-10 mg en 2-3 prises Enf : 2-6 mg
	<i>Parkinane LP</i>	Gél. à 2 et 5 mg	Ad : 4-15 mg en 1 prise
tropatépine	<i>Trihexy</i>	Cp. À 2 et 5 mg	Ad : 4-10 mg en 2-3 prises
	<i>Lepticur Park</i>	Cp. à 5 mg	10-20 mg en 2-3 prises
Agonistes dopaminergiques (ergotés)			
bromocriptine	<i>Parlodel</i>	Cp. séc. 2,5 mg ; gél. 5, 10 mg	↑ progressive 4 prises/j
	<i>Bromokin</i>	Cp. 2,5 mg, gél. 5, 10 mg	si nécessité ↑ doses/j
lisuride	<i>Dopergine</i>	Cp. séc. 0,2 et 0,5 mg	0,1 mg (sem. 1) le soir et ↑ 0,1 mg/sem
pergolide	<i>Celance</i>	Cp. 0,05, 0,25, 1 mg	0,75-5 mg/j (moyenne : 3 mg/j)
Agonistes dopaminergiques (non ergotés)			
apomorphine (Chl) +sulfites	<i>Apokinin stylo 30</i> <i>Apokinin 10 mg/mL sol. inj. SC</i>	Stylo 30 mg = 3 mL	Inj. SC 1 mg ; perf SC (pompe) 1 mg/h
ropinirole	<i>Réquip</i>	Cp. 0,25, 0,5, 1, 2, 5 mg	0,25 mg × 3/j, puis ↑ 3-9 mg/j ; max : 24 mg/j
pramipexole	<i>Sifrol</i>	Cp. 0,18, 0,7 mg (base)	0,264-3,3 mg/j en 3 prises
amantadine	<i>Mantadix</i>	Caps. 100 mg	Ad : 100 mg × 2/j ; max : 400 mg/j
piribédil	<i>Trivastal</i>	Cp. 20 mg ; Cp. LP 50 mg	150-250 mg en 3-5 prises
IMAO_B sélectifs			
sélégiline	<i>Déprényl</i>	Cp. séc. 5 mg	10 mg/j en 1-2prises
	<i>Otrase</i>	Lyophilisat oral à 1,25 mg	1,25 mg/j
ICOMT			
entacapone	<i>Comtan</i>	Cp. 200 mg	200-2 000 mg/j
	<i>Tasmar</i>	Cp. 100 mg	100-200 mg × 3/j
Association fixe			
lévodopa + carbidopa + entacapone	<i>Stalevo</i>	Cp. pell. à 50/12,5/500, 100/25/200, 150/37,5/200 mg	

de L-dopa à travers la BHE, la tolcapone (*Tasmar*) et l'entacapone (*Comtan*), qui agissent comme inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT), peuvent être associées à *Modopar* et *Sinemet*. Il existe une spécialité associant L-dopa, carbidopa et entacapone (*Stalevo*).

À l'état physiologique, les neurones dopaminergiques sont en équilibre avec les neurones cholinergiques. Dans la maladie, la raréfaction des neurones dopaminergiques entraîne une augmentation d'activité des neurones cholinergiques, responsables des tremblements.

Ainsi, les anticholinergiques ont été les premiers médicaments utilisés dans cette indication mais nous pouvons les considérer actuellement comme des « adjuvants thérapeutiques » utilisés aux doses les plus faibles possibles, pour minimiser leurs effets asséchants. Ils s'adressent essentiellement aux formes trémulantes débutantes mais peuvent être associés aux médicaments dopaminergiques dans les formes plus avancées.

Les agonistes dopaminergiques (ergotés ou non), stimulent essentiellement les récepteurs dopaminergiques striataux D2 tout en bloquant les autorécepteurs présynaptiques.

La sélégiline exerce un effet inhibiteur spécifique et réversible sur la monoamine-oxydase de type B (MAO_B) réduisant ainsi la vitesse de dégradation de la dopamine du nigro-striatum.

Relations structure-activité

La carbidopa et le bensérazide possèdent une fonction carboxyle qui joue le rôle de « substrat suicide » en bloquant la dopa-décarboxylase périphérique, améliorant la disponibilité cérébrale de la L-dopa tout en minimisant ses effets délétères.

La bromocriptine, le lisuride et le pergolide sont des substances chimiquement proches de l'ergotamine, expliquant certains de leurs effets délétères : fibrose rétro-péritonéale, œdèmes des membres inférieurs et troubles neuropsychiques.

La structure phényléthylamine, commune à la dopamine et aux agonistes dopaminergiques (ergotés et non ergotés), est corrélée avec une activité dopaminergique D2. La structure aminothiazole du pramipexole lui confère des effets agonistes D2 et D3 (intéressants pour corriger les effets moteurs et psychiatriques de la maladie)

La tolcapone et l'entacapone possèdent une « structure catéchol » qui inhibe la COMT empêchant la O-méthylation de la L-dopa principalement au niveau périphérique et secondairement central.

Pharmacocinétique

(Anonymes 2000a ; 2000b ; 2005 ; Cesaro, 1998 ; Harder, 1995 ; Soltis, 1997 ; Soubrouillard, 1997 ; Tsui, 1989)

► L-dopa

Résorption gastro-intestinale. — Elle obéit à un processus actif et dépend de la vidange et du pH gastrique. Elle réduit elle-même la vidange gastrique, d'où l'intérêt de l'associer au cisapride ou à la dompéridone. Les aliments retardent l'apparition du pic plasmatique puisque certains acides aminés peuvent entrer en compétition avec la L-dopa pour la résorption digestive, expliquant sa mauvaise biodisponibilité et l'aggravation des symptômes extrapyramidaux au décours du repas. Ceci peut être minimisé par l'utilisation d'un régime hypoprotidique et la prise 30 min avant le repas. Le pic plasmatique est normalement obtenu entre 1,5 à 2,5 h pour les formes à libération immédiate et la demi-vie est courte (1 à 2 h) mais ces paramètres subissent une importante variabilité interindividuelle (pics plasmatiques obtenus entre 1 et 10 h chez environ 50 % des

malades). Les taux plasmatiques ne reflètent qu'imparfaitement les taux centraux, bien que quelques auteurs recommandent des dosages plasmatiques chez des parkinsoniens souffrant d'une alternance de fluctuations motrices et de dyskinésies répétées. Comme au niveau digestif, le franchissement de la barrière BHE est saturable et compétitif expliquant les mêmes interactions avec les acides aminés.

Influence des apports protidiques et d'acides aminés.

— Il a été montré par plusieurs équipes que la réduction de l'apport protidique au cours de la journée et une absorption préférentiellement le soir permettaient de réduire les périodes « off ». La plupart des auteurs pensent que la réduction des apports protidiques interviendrait davantage au niveau du passage de la BHE qu'au niveau de l'absorption gastro-intestinale.

Conseils alimentaires. — Il faut maintenir un apport calorique suffisant pour éviter toute perte de poids, réparti en trois repas et plusieurs collations. Si la denture est défaillante, il est conseillé de mixer les aliments. De plus, une alimentation riche en fibres végétales et l'absorption d'un litre et demi de boisson/j sont vivement recommandées pour minimiser la constipation.

Le métabolisme de la L-dopa. — Pour minimiser la formation de dopamine périphérique, la L-dopa est systématiquement associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase : bensérazide dans *Modopar* et carbidopa dans *Sinemet*. Elle peut toutefois se transformer au niveau hépatique en 3-O méthyle dopa (susceptible d'entrer en compétition avec la L-dopa pour le passage à travers la BHE) justifiant quelquefois son dosage plasmatique chez les patients fortement dyskinétiques. La formation de dérivés oxydés réactifs comme la 6-hydroxy-dopamine ou des formes semiquinoniques, a été suggérée par certains auteurs comme pouvant être à l'origine d'un stress oxydatif favorable à la dégénérescence cellulaire au niveau du striatum.

► Agonistes dopaminergiques ergotés

Pour la bromocriptine (*Parlodel*, *Bromokin*), la biodisponibilité est excellente (~90 %) alors que pour le lisuride (*Dopergine*), elle reste médiocre (~20 %) s'expliquant ici par un important métabolisme de 1^{er} passage hépatique. Leurs demi-vies respectives sont voisines de 15 et 3 h et leur voie d'élimination est majoritairement biliaire (bromocriptine inchangée et métabolites inactifs du lisuride). Le pergolide (*Celance*) dont la demi-vie est voisine de 15 h, se trouve fortement métabolisé et certains dérivés formés (sulfoxyde et sulfone) possèdent des propriétés agonistes dopaminergiques.

Leur dégradation est fortement inhibée par la plupart des antibiotiques du groupe des macrolides, conduisant à une association déconseillée.

► Agonistes dopaminergiques non ergotés

Le piribédil (*Trivastal*) est une prodrogue qui devient active par hydrolyse du « pont méthylène » bloquant le noyau catéchol. Sa demi-vie est courte (~7 h) et sa métabolisation conduit à deux dérivés hydroxylés inactifs et éliminés par voie rénale.

Le ropinirole (*Requip*) possède une biodisponibilité moyenne (50 %) et une faible demi-vie (6~h) et est éliminé par voie rénale sous forme de métabolites inactifs. Le pramipexole (*Sifrol*) possède une bonne biodisponibilité (90 %) et une demi-vie voisine de 10 h. Son élimination sous forme inchangée s'effectue essentiellement par voie rénale exigeant une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal.

L'apomorphine (*Apokinin*) dégradée au niveau du tube digestif est obligatoirement injectée en perfusion continue (pompe programmable) car sa demi-vie est excessivement courte (40 min). Pour les mêmes raisons, certains malades pratiquent des auto-injections SC à l'aide de stylos multi-doses (T_{max} = 8 min, T_{1/2} = 40 min). Elle est conjuguée puis éliminée par voie rénale.

L'amantadine (*Mantadix*) possède une bonne biodisponibilité, une demi-vie moyenne (15 h) et une élimination rénale sous forme inchangée.

► IMAOB

La sélégiline (*Déprényl*) possède une longue demi-vie (40 h) et se métabolise en dérivés amphétaminiques (sans effet psychostimulant) aux doses thérapeutiques. La forme lyophilisat oral (*Otrasel*) se solubilise rapidement dans la salive et permet une résorption transmucoale de la sélégiline court-circuitant le tractus digestif et l'effet de premier passage hépatique.

► ICOMT

L'entacapone (*Comtan*) dont la biodisponibilité est faible (35 %) essentiellement en raison d'un effet de 1^{er} passage hépatique, est fortement fixée aux protéines circulantes sans toutefois entraîner de répercussion notoire sur la cinétique des anticoagulants oraux. Son élimination rapide (T_{1/2} = 30 min) s'effectue majoritairement sous forme conjuguée par voie rénale.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

(Allain, 1996; Anaes, 2000; Assal, 1998; Benett, 1999; Broussolle, 1997; Damier, 2005; Fabre, 1997; Gottwald, 1997; Le, 2001; Lees, 1993; Lledo, 2000; Montastruc, 1992; 1994; 1996; 1997; Petit, 1994; Quinn, 1995; Rajput, 1997; Rinne, 1990; Stern, 2000)

ANTIPARKINSONIENS « D'APPOINT »

Anticholinergiques de synthèse (*Artane*, *Parkinane*, *Akineton*, *Lepticur*). — Ils tendent essentiellement à corriger le déséquilibre entre neurones dopaminergiques et cholinergiques du striatum. Ils agissent principalement sur les formes débutantes de la maladie, marquées par des tremblements et à un moindre degré sur la rigidité alors que leur effet sur l'akinésie est modéré. Leurs effets

amnésiants et confusionnels rendent leur utilisation discutable chez les personnes âgées.

Amantadine (*Mantadix*). — Elle agit partiellement et seulement temporairement sur l'akinésie par ses propriétés agonistes dopaminergiques, anticholinergiques et d'antiglutamate. Elle s'est également révélée intéressante pour corriger les dyskinésies.

Piribédil (*Trivastal*). — Agoniste dopaminergique non ergoté possède une action antiparkinsonienne modeste et une « tolérance » survient seulement après quelques semaines.

Sélégiline (*Dopergine*). — Elle est très complémentaire d'une dopathérapie puisqu'elle permet de prolonger l'effet ou retarder l'accès à la lévodopa, mais elle est actuellement considérée comme un traitement d'appoint car quelques récentes études épidémiologiques ont révélé une plus grande mortalité dans les groupes traités au long cours (+ 60 % sur 6 ans) par ce médicament et elle induit des syndromes sérotoninergiques lors d'associations aux antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRSS).

ANTIPARKINSONIENS « MAJEURS »

Ils sont essentiellement constitués par la dopathérapie (L-dopa associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase) : *Sinemet*, *Modopar* et des agonistes dopaminergiques ergotés (*Parlodel*, *Bromokin*, *Dopergine*, *Celance* et *Dostinex*) et non ergotés (*Requip*, *Mirapexin*). La nuance chimique des agonistes dopaminergiques peut expliquer certaines différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, mais ils conservent une action thérapeutique relativement proche.

Ropinirole (*Requip*). — C'est un agoniste D2 mais aussi D3 et D4. Il serait plus efficace que la bromocriptine.

Apomorphine (*Apokinin*). — Elle constitue l'agoniste dopaminergique de référence (stimulant les récepteurs D1 et D2). Elle agit sur tous les symptômes du Parkinson, mais ses limitations pharmacocinétiques la cantonnent aux formes graves fluctuantes et nécessitent son injection SC à l'aide de stylos multi-injections ou à l'aide de pompe portable.

CRITÈRES THÉRAPEUTIQUES DÉCISIONNELS

Il est possible de distinguer deux groupes de malades selon l'âge et les symptômes du début de la maladie.

► Chez les malades de moins de 50 ans

Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson doit débuter par un agoniste dopaminergique utilisé aux doses maximales tolérées avant d'introduire la L-dopa. Cette stratégie permet de retarder significativement le développement des dyskinésies (Conférence de consensus Anaes et Fédération française de neurologie, 2000).

Parmi les agonistes dopaminergiques, le pergolide n'est indiqué qu'en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques en raison du risque de survenue de valvulopathies cardiaques. Lors de l'utilisation d'un agoniste dopaminergique en monothérapie, sa posologie doit être progressivement augmentée jusqu'à l'obtention d'un effet satisfaisant (amélioration de 80 à 90 % de la symptomatologie initiale). Si des effets indésirables gênent la progression des posologies, la dompéridone peut être administrée 20 à 30 min avant l'agoniste. Si les effets indésirables persistent, la substitution par un autre agoniste est justifiée. Si la substitution n'améliore pas les effets indésirables, il est recommandé de revenir à la dose maximale tolérée de l'agoniste et d'ajouter de faibles doses de L-dopa pour atteindre le niveau d'amélioration de la maladie souhaité. L'efficacité de la monothérapie par agoniste est limitée dans le temps (quelques mois ou années) et une fois les doses maximales tolérées d'agoniste atteintes, l'adjonction de L-dopa ($\pm$ ICOMT ou IMAO_B) est nécessaire. Les ajustements consistent ensuite à fractionner les doses de L-dopa ($\pm$ ICOMT ou IMAO_B) pour éviter les fluctuations marquées.

► Chez les malades de plus de 70 ans

Le risque d'effets indésirables des agonistes dopaminergiques (confusion, hallucinations, etc.) et le moindre risque de développement des dyskinésies suggèrent l'utilisation en première intention de la L-dopa chez ces patients. Il existe des formes à libération prolongée de L-dopa dont le but est de corriger les fluctuations d'efficacité. Leur utilisation vespérale permet de mieux corriger l'akinésie nocturne. L'utilisation d'un ICOMT ou d'un IMAO_B permet de corriger d'éventuelles fluctuations résiduelles. Parmi les ICOMT, la prescription de tolcapone ne doit survenir qu'en deuxième intention chez les patients qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres ICOMT.

► Entre 60 et 70 ans

Le choix dépend essentiellement de l'état cognitif du patient : si les fonctions cognitives ne sont pas altérées, le choix thérapeutique initial repose sur les agonistes. Ce facteur est à considérer même avant 60 ans.

► Patients avec fluctuations et dyskinésies invalidantes malgré un traitement médicamenteux optimisé

Le patient peut atteindre un stade auquel le traitement médicamenteux optimisé est insuffisant pour corriger la maladie, il présente des dyskinésies invalidantes et la persistance de fluctuations gênantes. Si le patient a moins de 70 ans, si sa maladie est sensible à la L-dopa, s'il ne présente pas de troubles cognitifs et s'il peut supporter une intervention neurochirurgicale, une stimulation subthalamique continue peut être envisagée. La stimulation permet une correction de la symptomatologie qui se maintient de façon continue tout au long de la journée. Son efficacité permet de réduire les doses de médicaments dopaminergiques et leurs effets indésirables associés (dyskinésies, etc.).

En alternative à la stimulation, d'autres modalités de correction dopaminergique continue sont possibles :

- utilisation d'apomorphine en perfusion SC continue avec une pompe ;
- administration duodénale de L-dopa en continu par l'intermédiaire d'une gastrostomie.

L'efficacité de ces techniques est proche de celle obtenue avec la stimulation subthalamique mais elles nécessitent un dispositif externe de perfusion et présentent un coût élevé.

► La question du traitement neuroprotecteur

L'hypothèse de formation de méthylphényl-pyridinium (MPP⁺) neurotoxique à partir de la méthylphényl-tétrahydropyridine, sous la dépendance de la MAO_B, justifie l'utilisation de la sélégiline prescrite seule en première intention ou en association à la dopathérapie. Toutefois, cet effet neuroprotecteur est actuellement mis en doute et l'accroissement de la mortalité au long cours rapporté par quelques équipes britanniques exige une grande prudence notamment en cas d'antécédents cardiovasculaires.

CRITÈRES ÉCONOMIQUES DE CHOIX

Les aspects cliniques de la maladie et leur évolution ainsi que la tolérance des différents antiparkinsoniens gouvernent le choix du médecin avant l'aspect économique.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

(Anonymes 1996 ; 2000a ; 2000b ; 2005 ; Broussolle, 1997 ; Fabre, 1997 ; Freed, 2001 ; Ghika, 2001 ; Harder, 1995 ; Martin-Mano, 1996 ; Montastruc, 1994 ; 1996 ; 1997 ; Raj-put, 1997 ; Soubrouillard, 1997)

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies, plan des prises, conseils d'administration

► Dopathérapie

Elle est désormais disponible uniquement sous forme d'associations : L-dopa + inhibiteur de dopa-décarboxylase (*Sinemet* comprimés dosés à 100 et 250 mg de lévodopa et forme cp. LP 200, *Modopar* gélules dosées à 50, 100 et 200 mg et LP à 100 mg et comprimés dispersibles à 100 mg de lévodopa), cf. tableau 38.1.

La posologie initiale est la plus faible possible pour réduire la rigidité et l'akinésie tout en évitant l'apparition de mouvements anormaux. Chez l'adulte jeune, la posologie quotidienne est généralement comprise entre : 750-1 250 mg/24 h, répartie en 3 à 6 prises pour essayer de réduire les fluctuations d'effet au cours de la journée.

Il est recommandé de prendre la dopathérapie à jeun ou avec peu de nourriture et l'ouverture des gélules ou la tentative de dissolution des comprimés « traditionnels » est interdite, au risque de dégradation de l'inhibiteur de dopa-décarboxylase. Lorsque l'on souhaite substituer *Sinemet* par *Modopar*, il faut interrompre le traitement pendant 12 h. Chez les personnes âgées, les posologies de chaque palier équivalent au 2/3 des posologies de l'adulte plus jeune.

Les formes à libération prolongée permettent de limiter la fréquence d'administration à 3 prises quotidiennes tout en « écrêtant » le pic plasmatique pour réduire les périodes « on ». Si les intervalles entre les prises sont inférieurs à quatre heures, ou lorsque les prises fractionnées ne sont pas égales, les plus faibles doses sont administrées en fin de journée. Les comprimés dispersibles sont dissous dans un demi-verre d'eau, que l'on peut aromatiser si nécessaire avec du sucre ou du jus d'orange. Toutefois, il faut boire la suspension dans un délai de 30 min pour éviter toute dégradation.

► Agonistes dopaminergiques

Bromocriptine (Parlodel). — 1/2 comprimé à 2,5 mg à J₁, 1 cp. à J₂ le soir puis augmentation progressive par paliers de 2 jours. À partir d'une dose de 20 mg/j, les gélules se substituent aux comprimés. Ultérieurement, les posologies moyennes efficaces comprises entre 10 et 40 mg/j, sont réparties en 3 prises quotidiennes au milieu des repas par souci d'amélioration de la tolérance digestive. En association à la dopathérapie, la bromocriptine permet de réduire la dose quotidienne de lévodopa de 20 à 60 % soit 10-25 mg/j. Chez la personne âgée, la posologie moyenne est comprise entre 5 et 15 mg/j.

Lisuride (Dopergine). — La posologie est augmentée comme précédemment par paliers successifs de 0,1 mg/semaine et la posologie quotidienne est fractionnée en 3 prises au milieu des repas. Après chaque augmentation de dose, il faut observer l'évolution clinique et la tolérance pendant environ une semaine avant toute modification posologique. Les posologies efficaces sont généralement comprises entre 0,8-1,2 mg/j lors de l'association précoce à la lévodopa et 1 à 5 mg/j lorsqu'elle est tardive ou en cas de fluctuations voire d'échappement à la dopathérapie.

Pergolide (Celance). — La posologie est progressivement augmentée par étapes : 0,05 mg/j au cours du repas pendant 2 jours puis la posologie quotidienne répartie en trois prises est progressivement augmentée quotidiennement jusqu'au 15^e jour puis tous les 3 jours ultérieurement jusqu'à l'obtention de la posologie efficace : 2 à 3 mg/j. La posologie quotidienne ne devra pas excéder 5 mg et le sevrage brutal devra être évité.

Pendant la phase de progression posologique, la dose de lévodopa est réduite de 10 à 30 %.

Pramipexole (Sifrol). — La posologie est progressivement augmentée (0,54 mg/semaine) jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace maximale de 3,2 mg/j (exprimée en base). Une adaptation sera obligatoire chez les malades dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

Ropinirole (Requip). — Les mêmes règles sont respectées (3 prises quotidiennes au milieu des repas), et la posologie est progressivement augmentée par paliers d'une semaine en débutant à 0,75 mg/j pour arriver à 3 mg/j à la fin du premier mois. La réponse thérapeutique est généralement obtenue pour des doses allant de 3 à 9 mg/j avec un maximum à 24 mg/j. Lors d'association à la dopathérapie, la posologie de lévodopa est progressivement réduite de 20 %.

Piribédil (Trivastal). — L'escalade posologique s'effectue par paliers de 3 jours et les comprimés sont avalés à l'aide d'eau sans les croquer. En monothérapie, on respecte le principe du fractionnement de la posologie quotidienne : 150-250 mg en 3 à 5 prises. En association à la dopathérapie, on utilisera 20 mg de piribédil pour 100 mg de lévodopa.

Apomorphine (Apokinin). — On propose des injections SC d'apomorphine qui débloquent à la demande le parkinsonien en quelques minutes au cours des fluctuations motrices sévères devenues incontrôlables par la dopathérapie. Il faut éduquer le malade afin qu'il s'auto-injecte lors de chaque blocage intense le médicament à l'aide d'un stylo, en sus de son traitement *per os* habituel. Dans certaines situations où le besoin d'injection devient trop fréquent, il est suggéré d'administrer l'apomorphine par voie SC à la pompe à débit constant bien que cette technique demeure délicate à utiliser en pratique.

► Anticholinergiques

Les formes injectables sont administrées par voie IM (5-30 mg/j) en prenant la précaution pour l'*Artane*, d'injecter rapidement le contenu de l'ampoule après introduction de la solution dans la seringue car le solvant organique est incompatible avec le matériau constitutif de la seringue (propylène-glycol).

L'utilisation des formes orales de comprimés « traditionnels » est fractionnée en 2 à 3 administrations quotidiennes (posologies : 4-10 mg/j pour *Artane* et 5-30 mg/j pour *Lepticur*) et les formes à libération prolongée (*Akineton R*, *Artane 15*, *Parkinane LP*) sont administrées en 1 prise généralement matinale.

Adaptation posologique

Dopathérapie. — Elle est individualisée pour la dopathérapie et augmentée par paliers de 50 à 125 mg en ménageant des périodes de non-modification de 2 à 3 jours afin de juger des résultats, mais la dose optimale est strictement individuelle. L'apparition de mouvements anormaux signe un surdosage alors que la persistance de rigidité et d'akinésie est synonyme de posologie insuffisante.

Agonistes dopaminergiques. — L'adaptation posologique individuelle des agonistes dopaminergiques est faite en fonction de l'âge et de la tolérance.

Pour les **agonistes dopaminergiques « ergotés »** (**bromocriptine, lisuride, pergolide**), une réduction posologique s'impose en cas de détérioration mentale, antécédents de

troubles psychiques sous dopathérapie, affections cardiovasculaires sévères et antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, d'où une surveillance clinique et une adaptation posologique. L'association aux antibiotiques macrolides augmente les taux d'agonistes dopaminergiques « ergotés », à l'origine de surdosage dopaminergique, d'où une adaptation posologique indispensable.

L'apparition d'épanchements pleuraux et de fibroses rétropéritonéales ($d > 30 \text{ mg/j}$), chez les malades traités au long cours, nécessite un examen approfondi et l'arrêt du traitement.

Ropinirole. — Une adaptation posologique en fonction de l'évolution de l'état clinique et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) se justifie chez la personne âgée et le parkinsonien insuffisant rénal.

Anticholinergiques. — La posologie est toujours réduite chez la personne âgée.

PRÉVENTION DES RISQUES D'INTERACTIONS DE NIVEAU « À PRENDRE EN COMPTE » ET « PRÉCAUTIONS D'EMPLOI »

► Dopathérapie

Les IMAO non sélectifs avec l'association : lévodopa + IDDAse, peuvent conduire à des poussées hypertensives. L' α -méthyl dopa (*Aldomet*) associée à la dopathérapie, peut aboutir à la potentialisation de l'effet antihypertenseur de l'*Aldomet* et à l'accroissement des effets indésirables de la dopathérapie. Dans une telle situation la diminution des doses de lévodopa est conseillée.

Le baclofène (*Lioresal*) peut majorer les effets indésirables de la lévodopa (agitation, confusion mentale, hallucinations), la spiramycine (*Rovamycine*) inhibe l'absorption de la carbidopa dans *Sinemet* et augmente les concentrations plasmatiques de lévodopa, d'où la nécessité d'adaptation posologique.

► Agonistes dopaminergiques

Les patients souffrant préalablement de troubles psychiques ou psychotiques notoires ne doivent être traités par les agonistes dopaminergiques que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques. Une surveillance de la pression artérielle notamment au moment de l'instauration du traitement est indispensable et plus particulièrement en cas d'antécédents de pathologie cardiovasculaire. L'association à la griséofulvine est à utiliser avec précaution et les troubles psychiques peuvent être accrus en présence de l'association : anticholinergique + lisuride.

Avec le lisuride, les substrats de l'isoenzyme à l'origine de son métabolisme (CYP 1A2 du cytochrome P450) doivent être associés avec prudence (théophylline) ainsi que les inhibiteurs de cet isoenzyme tels que : la cimétidine, la ciprofloxacine, la fluvoxamine et les estrogènes qui augmentent

les taux plasmatiques de ropinirole pouvant justifier une adaptation posologique. Pour minimiser les troubles digestifs, il est conseillé de prendre cet antiparkinsonien au milieu des repas et de surveiller la tension artérielle à l'instauration du traitement. Ce dérivé sera utilisé avec précaution dans les antécédents de troubles cardiovasculaires sévères (insuffisance coronarienne), de troubles psychiques ainsi que chez les conducteurs de machines (effets sédatifs potentiels).

► Anticholinergiques

Leur association au lisuride et à l'amantadine est évitée car elle risque de provoquer des confusions mentales. De plus l'atropine et les atropiniques (antidépresseurs tricycliques, anti-H1 histaminiques sédatifs, disopyramide, neuroleptiques phénothiazinés) potentialisent le risque d'apparition d'effets atropiniques classiques. Ils sont utilisés avec prudence chez les bronchiteux chroniques (risque d'augmentation de la viscosité des sécrétions), chez les malades âgés et les conducteurs (troubles de l'accommodation) et chez les personnes souffrant des troubles du rythme, d'angor ou d'hyperthyroïdie.

► Amantadine

La prudence est de règle lors d'antécédents épileptiques, d'insuffisance cardiaque, d'œdèmes périphériques et de troubles psychiques (surtout si le malade reçoit une dopathérapie ou des agonistes dopaminergiques). Sa prescription chez le sujet grippé peut conduire à l'émergence de virus résistant. Sa posologie sera adaptée à l'état de la fonction rénale dès lors que la clairance de créatinine est inférieure à 50 mL/min. En cas d'association aux anticholinergiques, la posologie des deux médicaments est réduite pour prévenir les troubles psychiques.

► Sélégiline

Son adjonction à la dopathérapie, nécessite le plus souvent une réduction par paliers de la posologie de cette dernière (10 % tous les 3 jours) jusqu'à environ 30 % de la dose antérieure

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs, contre indications et associations déconseillées

► Dopathérapie

La lévodopa sans inhibiteur de la dopadécarboxylase est contre-indiquée avec la vitamine B₆, ainsi qu'avec les IMAO non spécifiques, mais ces interactions sont « historiques », car il n'existe plus sur le marché de lévodopa « pure ». Par contre, les formes associées demeurent contre-indiquées avec les neuroleptiques (à l'exception de la clozapine), la réserpine (antagonisme), les anesthésiques généraux, la papaverine, les antiémétisants de type neuroleptique (métoclopramide, métopimazine, alizapride).

► Agonistes dopaminergiques « ergotés »

Ils sont déconseillés avec les antibiotiques macrolides (à l'exception de la spiramycine), la méthylergométrine, les vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle, les α -mimétiques, la flunarizine, les neuroleptiques (sauf la clozapine) et médicaments apparentés (alizapride, métoclopramide, métopimazine) et l'alcool éthylique. La structure « ergotée » contre-indique leur utilisation en cas de troubles vasculaires périphériques (hypertension artérielle non contrôlée, syndrome de Raynaud, artériopathie des membres inférieurs). Le pergolide est contre-indiqué en cas de valvulopathie cardiaque et d'antécédents de fibrose. La surveillance de la survenue d'une atteinte valvulaire ou d'une fibrose doit être réalisée par échocardiographie.

► Agonistes dopaminergiques « non ergotés »

Le pramipexole expose au risque d'endormissement brutal, contre-indiquant la conduite automobile, l'utilisation d'autres sédatifs et l'alcool.

Le ropinirole est uniquement déconseillé avec les neuroleptiques et apparentés précités. Il expose lui aussi au risque d'endormissement brutal, contre-indiquant la conduite automobile, l'utilisation d'autres sédatifs et l'alcool.

L'amantadine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue, de grossesse (tératogénicité), d'allaitement et chez l'enfant de moins d'un an.

L'apomorphine est contre-indiquée en cas d'antécédents d'allergie (de par la présence de sulfites dans la formulation), d'insuffisance hépatique, de déficit intellectuel, de confusion mentale et de manifestations psychotiques.

ICOMT: un traitement par la tolcapone ne doit pas être instauré chez les patients présentant un bilan hépatique anormal. Pendant le traitement, la fonction hépatique doit être contrôlée régulièrement, en raison du risque d'atteinte hépatique aiguë.

IMAOB : la séléline est contre-indiquée avec les antidépresseurs sérotoninergiques purs et la péthidine (risque de syndrome sérotoninergique).

Les anticholinergiques sont déconseillés avec les drogues « prokinétiques digestives » (cisapride, dompéridone, métoclopramide) en raison d'un antagonisme, ainsi qu'avec la triphosphadénine injectable et les anticholinestérasiques (antagonisme). Ils sont évités pendant la grossesse et l'allaitement (risque d'iléus méconial de l'enfant). Ils sont contre-indiqués dans le glaucome à angle fermé, en cas d'obstacle utéro-prostatique ou d'iléus paralytique ainsi que dans les cardiopathies décompensées, les antécédents de détérioration intellectuelle et chez le malade de plus de 70 ans.

Prévention des effets indésirables

Nous exposerons schématiquement plusieurs situations :

Les troubles digestifs. — À type d'anorexie, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, apparaissent essentiellement lors de l'ajustement posologique de la dopathérapie et des agonistes dopaminergiques.

QUE FAIRE ? Ces troubles digestifs sont minimisés par l'accroissement posologique très progressif jusqu'à une dose minimale efficace. La prise de « correcteurs prokinétiques » dénués d'effets anticholinergiques et de diffusion centrale comme la dompéridone (*Motilium*, *Peridys*), évite les effets émetisants du traitement.

Les fluctuations motrices modérées (épauement ou akinésie de fin de dose). — Après plusieurs années, la dopathérapie fractionnée en 3 prises quotidiennes ne permet pas de contrôler les symptômes durant le nyctémère et une gêne motrice apparaît avant la prise suivante.

QUE FAIRE ? Il est conseillé :

- d'accroître le nombre de prises et la posologie globale, voire d'utiliser des formes à libération prolongée ;
- d'associer un agoniste dopaminergique (association tardive) et quelquefois associer ces différentes stratégies.

Les fluctuations motrices sévères (effets on-off). — Dans cette situation, les blocages surviennent brutalement et de façon imprévisible. Les modifications thérapeutiques envisageables sont proches de celles évoquées précédemment, mais la survenue quasi constante des dyskinesies de milieu de dose limite toute augmentation de la stimulation dopaminergique.

QUE FAIRE ? Le thérapeute peut proposer le recours à l'injection SC d'apomorphine. Dans les cas « résistants » à tout traitement, le médecin peut discuter le recours à des méthodes de stimulation subthalamique continue, à la perfusion SC d'apomorphine ou à l'administration duodénale de L-dopa en continu.

Les mouvements anormaux involontaires. — Ils sont de plusieurs types :

- les *dystonies « périodes off »* apparaissent lorsque les malades sont sous-dosés, et se manifestent par des dystonies du pied le matin après une nuit de sevrage thérapeutique.

QUE FAIRE ? Dans ce cas, l'accroissement de la dose vespérale et l'avancement de la première dose matinale, accompagnés d'une prise nocturne font régresser les symptômes.

- les *dyskinésies de milieu de dose*, sont fréquentes et contemporaines des pics plasmatiques de lévodopa.

QUE FAIRE ? L'augmentation des doses de lévodopa en majore la durée et la sévérité, d'où la nécessité de diminuer la dose quotidienne et de la fractionner pour « écrêter les pics » trop élevés. Il est également conseillé de substituer une partie de la dose quotidienne de lévodopa par des agonistes dopaminergiques qui provoquent moins de mouvements anormaux volontaires. Lorsque la maladie est très avancée, ces mesures sont peu efficaces et l'état du malade oscille entre des périodes de blocage et de déblocage dyskinétiques (alternances on-off).

- les *dyskinésies de milieu et de fin de dose* sont plus rares et surviennent généralement lorsque les taux de l-dopa sont intermédiaires.

QUE FAIRE ? Elles s'améliorent en augmentant la stimulation dopaminergiques et en maintenant les malades au-dessus du seuil des dyskinésies après le premier déblocage matinal. Dans cette situation et ponctuellement, des cycles de dosages plasmatiques peuvent se justifier.

Situations particulières

Le « freezing » est un trouble de l'initiation de la marche caractérisé par un piétinement au démarrage ou lors du franchissement d'obstacles qui peut conduire à des chutes. Ce symptôme répond de manière variable aux médicaments dopaminergiques et peut nécessiter un ajustement individuel du traitement.

QUE FAIRE ? Quelquefois, le recours à une thérapeutique non médicamenteuse (physiothérapie de la marche) apporte un bénéfice modeste.

L'hypotension orthostatique peut être imputée à la fois à la maladie elle-même et à la thérapeutique, par atteinte du système nerveux autonome orthosympathique.

QUE FAIRE ? Dans ce cas, il est judicieux de réduire au maximum la posologie des médicaments antiparkinsoniens et éventuellement d'envisager des coprescriptions correctrices de l'hypotension orthostatique liée à l'action vasodilatatrice des médicaments dopaminergiques. Toutefois avant d'y recourir, on peut conseiller au malade le port de bas à varices et de se mettre progressivement en orthostatisme le matin au lever.

Les troubles du sommeil sont fréquemment en rapport avec la gêne provoquée par l'akinésie nocturne et sont davantage justifiables d'une prise supplémentaire de lévodopa pendant la nuit que de la prescription d'un hypnotique le soir.

Les psychoses médicamenteuses s'expliquent par l'accroissement du tonus dopaminergique du SNC et s'observent principalement avec les antiparkinsoniens dopaminergiques. Elles sont précédées de signes prémonitoires tels les troubles du sommeil avec cauchemars, ou des hallucinations isolées. Si ces symptômes sont négligés, l'évolution aboutira à des psychoses à type de délires interprétatifs à thèmes sexuels.

QUE FAIRE ? Face à une telle psychose, la première mesure à prendre consiste à diminuer la posologie des antiparkinsoniens, voire même les arrêter temporairement. En l'absence de régression malgré la diminution des doses, l'utilisation de la clozapine est indiquée. C'est le seul neuroleptique utilisable dans la maladie de Parkinson, malgré des contraintes liées à son risque hématologique.

La dépression fréquente chez le parkinsonien doit se traiter comme une dépression classique en se rappelant du risque potentiel d'interaction entre sélégiline et certains antidépresseurs sérotoninergiques ou IMAO non sélectifs.

La démence. Une démence peut survenir chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La rivastigmine (*Exelon*) peut être utilisée dans ce cadre, pour les formes légères à modérément sévères.

Le syndrome de sevrage à la dopathérapie est similaire à celui du syndrome malin des neuroleptiques. Lors d'une anesthésie générale, on recommande d'arrêter le traitement la veille de l'intervention et de le reprendre dès que le malade pourra se réalimenter. Les formes dispersibles sont fort utiles en cas de troubles de la déglutition ou d'alimentation entérale. L'utilisation de l'apomorphine par voie SC peut constituer une aide temporaire lorsque la reprise de l'alimentation est différée.

CONSEILS AU PATIENT

► Hygiène de vie

Des exercices physiques réguliers de type : marche, gymnastique ou piscine, associés à une bonne alimentation, sont essentiels dès lors que la maladie n'a pas trop de répercussions motrices. Quel que soit le médicament prescrit par le médecin, il faut absolument respecter l'escalade progressive des doses quotidiennes recommandées.

Il est indispensable d'avoir une alimentation suffisante pour éviter de perdre du poids, d'où la nécessité de mixer les aliments si cela s'avère nécessaire. Dans le cas d'un traitement par dopathérapie dont les doses sont fractionnées en de nombreuses prises quotidiennes, les aliments de nature protidique (viandes, protéines végétales) seront pris préférentiellement le soir pour éviter l'apparition de périodes de « blocage ».

► Prise des médicaments

La prise de comprimés dispersibles, est utile en cas de difficultés de déglutition et la solution peut être aromatisée par un jus de fruit, mais elle doit être avalée dans un délai de 30 min pour éviter la dégradation de la substance active. Il ne faut jamais ouvrir les gélules ou essayer de dissoudre les comprimés classiques dans l'eau au risque de dégrader la L-dopa. La prise de médicaments à base de lévodopa est faite à distance des repas alors que celle du *Parlodel*, *Dopergine*, *Requip*, *Trivastal*, *Celance*, *Sifrol*, etc., est conseillée au milieu des repas.

La prise des antiparkinsoniens suivants : *Artane*, *Parkinane*, *Akineton*, peut être à l'origine de sécheresse de bouche et constipation. En cas d'hypotension orthostatique, il est préférable de « se lever lentement » le matin.

Au cours d'un traitement antiparkinsonien, il est fortement déconseillé d'associer d'autres médicaments ou de l'alcool sans en avertir son médecin et l'arrêt brutal du traitement est proscrit.

Si une intervention chirurgicale est programmée, il est indispensable d'avertir l'anesthésiste de la prise de médicaments antiparkinsoniens qui seront arrêtés jusqu'à la reprise d'une alimentation normale.

La tenue régulière d'un cahier permettant de consigner l'évolution des symptômes de la maladie au cours du temps, aidera considérablement le médecin à adapter au mieux le traitement.

Notons l'existence de deux associations de malades : France-Parkinson et Interface Parkinson.

CE QU'IL FAUT RETENIR

(Damier, 2005; Shoulson; 1992)

Maladie de Parkinson

La triade parkinsonienne est caractérisée classiquement par l'association d'un tremblement de repos, d'une hypertonie ou rigidité extrapyramidale et d'une akinésie. Les symptômes peuvent être hemilatéraux puis ultérieurement bilatéraux au cours de son aggravation. Elle résulte d'une manière simpliste d'une carence dopaminergique progressive au niveau des noyaux gris centraux. Différents stades de gravité sont observés et leur évolution guidera grandement l'escalade thérapeutique.

Stratégie thérapeutique

Antiparkinsoniens et critères de choix thérapeutiques. — La dopathérapie (L-dopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase) constitue le traitement de référence de la maladie de Parkinson mais le choix des différentes classes dépend de l'évolution symptomatologique et de l'âge du patient. Lorsque les premiers tremblements apparaissent, la prescription initiale fera appel aux anticholinergiques (atropiniques), s'il n'existe pas de contre-indication à leur utilisation. Dès lors que la rigidité est dominante, il faudra avoir recours aux agonistes dopaminergiques avant 60 ans ou à la dopathérapie après 70 ans, voire à l'association des deux thérapeutiques. Le lyophilisat oral de sélégiline peut être utilisé seul à un stade précoce ou en association à la L-dopa. Les ICOMT sont intéressants lorsqu'apparaissent des fluctuations motrices. Pour les stades sévères de la maladie, on peut avoir recours à la perfusion SC

d'apomorphine, à la stimulation subthalamique continue ou à l'administration duodénale de L-dopa en continu.

Optimisation posologique et choix des formes. — L'adaptation posologique et la répartition des prises de la dopathérapie dépendent de la disparition des symptômes et de l'apparition d'éventuels effets délétères (dyskinésies de milieu et de fin de dose, périodes « off », mouvements anormaux involontaires, etc.). L'administration de la dopathérapie est toujours faite à distance des repas alors que celle des agonistes dopaminergiques est rythmée sur les principaux repas. L'association (dopothérapie + agonistes dopaminergiques) permet généralement de réduire la posologie de lévodopa d'environ 20 %.

Prévention de l'iatropathologie. — La L-dopa est efficace rapidement mais elle a des effets indésirables à moyen et long terme (fluctuations motrices et dyskinésies) difficiles à gérer. C'est pourquoi on privilégie actuellement l'emploi précoce, si possible, des agonistes dopaminergiques. Ceux-ci, en raison d'une demi-vie plus longue, diminuent la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques et ne provoquent pas ce type d'effets indésirables. Par ailleurs, L-dopa et agonistes dopaminergiques partagent les mêmes effets indésirables liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques périphériques (nausées, vomissements, hypotension orthostatique) que l'on peut contrôler avec la dompéridone. L-dopa et agonistes dopaminergiques peuvent induire des troubles psychiques nécessitant une réduction des posologies. Les anticholinergiques provoquent une réduction des sécrétions salivaires, digestives, une rétention d'urine et une mydriase qui rendent ces médicaments difficilement utilisables chez les malades âgés.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. M. M.A. âgé de 72 ans, marié, alcoolique et tabagique, agriculteur à la retraite, présente les antécédents médicaux suivants : une intervention neurochirurgicale pour hernie discale, une résection d'adénome prostatique et une pleurésie enkystée ayant nécessité une décortication pulmonaire gauche. Il consulte son médecin généraliste qui détecte : une akinésie importante entraînant une marche « à petits pas » en antépulsion du tronc doublé d'un tremblement intermittent discret de l'extrémité distale du membre supérieur gauche sans hypertonie. Ces signes peuvent évoquer un syndrome dépressif ou une maladie de Parkinson. Dans un premier temps, le traitement suivant est institué :

- amitriptyline (*Elavil*) 25 mg : 3 cp./24 heures ;
- bromazépam (*Lexomil*) : 1 cp./24 heures.

Face à l'échec de cette démarche thérapeutique, il est adressé à un neurologue hospitalier qui objective les mêmes symptômes et instaure un traitement antiparkinsonien « d'épreuve » par paliers posologiques successifs sur une dizaine de jours : lévodopa + benzérazide (*Modopar*), gélules de 125 mg : 3 gélules/24 heures.

La persistance d'une hypertonie du poignet gauche et l'existence d'une rigidité au cours d'un mouvement controlatéral, décident le neurologue à augmenter la dopathérapie initiale jusqu'à 250 mg matin, midi et soir, en maintenant le traitement initialement institué par le médecin généraliste. Il s'ensuit une amélioration considérable de l'état du malade (marche plus souple et plus rapide) mais avec apparition de tremblements.

QUESTIONS

1. Parmi les propositions suivantes, précisez le rôle du benzérazide dans le *Modopar*.

- a) Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT).
- b) Inhibiteur de la dopa-décarboxylase (IDDase).
- c) Inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B (IMAO_B) du striatum.

Quelques mois plus tard, M. M.A. se plaint de constipation justifiant l'adjonction de lactulose *Duphalac* et le score de la maladie de Parkinson mesuré à l'échelle d'invalidité WBS atteint 8 sur une échelle de 0 à 30.

Après une année de dopathérapie, le médecin observe un épuisement de fin de dose et décide d'instaurer d'emblée les médicaments suivants :

- sélégiline (*Déprényl*) : 2 cp./24 heures ;
- piriédil (*Trivastal 50 LP*) : 3 cp./24 heures.

Il apparaît une hypotension orthostatique le matin au lever.

2. Quel est le mécanisme d'action de la sélégiline (*Déprényl*) ? Argumentez votre réponse.

- a) Anticholinergique.
- b) Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT).
- c) Inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B (IMAO_B).

3. À quels événements pouvez-vous attribuer l'apparition d'une hypotension orthostatique ? Justifiez votre réponse. Que pouvez-vous préconiser pour minimiser ce problème ?

Le malade consulte son cardiologue pour apparition de crises angineuses. Ce dernier lui prescrit les médicaments suivants :

- trinitrine *Natispray* : 2 à 3 pulvérisations sublinguales en cas de crises ;
- isosorbide dinitrate (*Risordan LP 20*) : 1 cp. × 3/j ;
- dipyridamole (*Persantine 75*) : 1 cp. × 3/j ;
- fluvoxamine (*Floxyfral*) : 1 cp. × 3/j en remplacement de l'amitriptyline (*Elavil*).

4. Quels effets iatrogènes peuvent résulter de ces modifications thérapeutiques ?

Trois ans après la prise en charge initiale par le neurologue, la symptomatologie s'altère : marche difficile dans la seconde partie de la journée, échelle WRS atteignant un score de 13. Le neurologue modifie le traitement antiparkinsonien de la façon suivante :

- *Modopar 250* : 4 cp./j (1 matin, midi, 16 heures et 19 heures) ;
- *Déprényl* : 2 cp./j ;
- *Trivastal LP 50* : 3 cp./j.

Des vomissements apparaissent dans les trois jours et le bilan biologique est le suivant : triglycéridémie : 2,1 g/L, cholestérolémie : 2,9 g/L.

5. a) Quels conseils diététiques pouvez-vous formuler en regard du traitement antiparkinsonien et du bilan biologique ?

b) Quelles mesures seraient utiles pour faire disparaître les vomissements ? Justifiez votre réponse.

RÉPONSES

1. **b)** Le benzérazide est un inhibiteur de la dopadécarboxylase : enzyme transformant la L-dopa en dopamine. Son action s'exerce essentiellement au niveau périphérique, améliorant ainsi la disponibilité de la L-dopa au niveau cérébral et minimisant la formation de dopamine périphérique qui pourrait être responsable d'effets délétères cardiovasculaires.

2. **c)** La sélégiline (*Déprényl*) est un inhibiteur spécifique de la MAO B, laquelle participe spécifiquement à la dégradation de la dopamine striatale.

« Dans l'hypothèse d'étiologie due à des agents neurotoxiques environnementaux de structure proche de la méthylphényl-tétrahydropyridine, ce médicament bloquerait la formation de méthylphényl-tétrahydropyridinium (MPP+) (modèle expérimental de maladie de Parkinson chez le singe) » (Montastruc, 1996).

3. L'hypotension orthostatique pourrait s'expliquer par l'adjonction brutale à la dopathérapie initiale de sélégiline (*Déprényl*) (IMAO_B) et du piriédil (*Trivastal 50 LP*) (agoniste dopaminergique) qui potentialisent l'effet vasodilatateur périphérique de la dopathérapie. Pour éviter cet effet indésirable, il aurait été judicieux d'instaurer ces deux médicaments par paliers posologiques progressivement croissants.

4. L'adjonction de médicaments vasodilatateurs veineux (trinitrine, dipyridamole) peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique des antiparkinsoniens.

La fluvoxamine (*Floxyfral*) est un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (IRSS), contre-indiqué en association avec les IMAO, spécifiques ou non, tels que la sélégiline (*Déprényl*), car cette association peut entraîner une hypertension paroxystique et des symptômes de vasoconstriction périphérique.

5.

a) Conseils diététiques : dans le cadre de la dopathérapie, l'apport protidique sera surtout renforcé le soir pour éviter de perturber l'absorption gastro-intestinale de la lévodopa et éviter l'apparition contemporaine de périodes de blocage. L'hyperlipoprotéïnémie mixte nécessite une restriction alcool-glucidique et l'utilisation d'un régime renforcé en végétaux (crudités), poissons et un assaisonnement des plats par des huiles insaturées : huiles d'olive, de tournesol, de pépins de raisin en évitant toutes les graisses d'origine animale, les charcuteries et pâtisseries.

b) L'apparition brutale de vomissements est directement consécutive à l'escalade posologique trop rapide de la dopathérapie et des agonistes dopaminergiques (piriédil, *Trivastal*).

Une escalade posologique par paliers aurait prévenu l'apparition de ces effets digestifs mais il est également possible d'utiliser des correcteurs, tels que la dompéridone = *Motilium*, *Péridys*, dénuée d'effet central.

Cas n° 2. M. A.C., âgé de 70 ans, mesurant 1,70 m et pesant 67 kg, ancien technicien, a été hospitalisé et traité entre 1990 et 1998 en région parisienne pour un hémiparkinson droit à forme trémulante, akinéto-hypertonique. Ses proches mentionnent que son père est décédé à l'âge de 44 ans suite à une tuberculose. Son hypertension justifie un traitement par indapamide (*Fludex*) 2,5 mg : 1 comprimé le matin et sa tension artérielle est régulée à 170/85 mmHg. Ses habitudes tabagiques (5 cigarettes/j) et alcooliques (1 verre de vin/repas) sont modérées.

Lors de son arrivée en province en 1998, il reçoit le traitement suivant, instauré déjà depuis 3 ans mais modifié régulièrement à la hausse au plan posologique pour le *Sinemet* :

- trihexyphénidyle (*Artane*) : 1 cp. 3 fois par jour ;
- L-dopa + carbidopa (*Sinemet*) 250 mg : 1 cp. à 7 h, 11 h 30 et 19 h 30 ;
- L-dopa + carbidopa (*Sinemet*) 100 : 1,5 cp. à 16 h 30 ;
- sélégiline (*Déprényl*) : 2 cp./j ;
- dompéridone (*Motilium*) : 6 cp./j.

QUESTIONS

1. Justifiez les différentes composantes de ce traitement.

Malgré ce traitement, le neurologue note l'existence de : sécheresse buccale, constipation, hypertrophie bénigne de la prostate, difficultés dans l'accomplissement des gestes de la vie courante, perte du balancement des bras accompagnée du syndrome de la « roue dentée » ainsi que dyskinésies et akinésies surtout en fin d'après-midi.

Cette symptomatologie l'amène à modifier le traitement comme suit :

- L-dopa + carbidopa (*Sinemet*) : traitement identique ;
- dompéridone (*Motilium*) : traitement identique ;
- suppression de l'*Artane* ;
- sélégiline (*Déprényl*) : 2 cp./j ;
- lisuride (*Dopergine*) 0,5 mg : 3 cp./j (7, 12, 17 heures) en prenant la précaution d'augmenter progressivement la posologie sur une période de 3 semaines ;
- finastéride (*Chibro-Proscar*) : 1 cp./j.

Une amélioration de l'état du malade apparaît progressivement.

2. Expliquez le mode d'action et l'intérêt thérapeutique du lisuride (*Dopergine*) dans cette situation, ainsi que la justification de l'arrêt de la trihexyphénidyle (*Artane*).

Après 2 mois, M. A.C. consulte son médecin généraliste suite à la survenue d'une broncho-pneumopathie infectieuse associée à une toux intempestive. Ce dernier lui prescrit le traitement suivant :

- paracétamol (*Efféalgan*) : 1 cp. avant les trois principaux repas dans un verre d'eau, tant que subsiste la fièvre ;
- clobutinol (*Silomat*) sirop : 1 cuillère à café $\times$ 3/jour ;
- érythromycine (*Ery 500*) : 1 cp. $\times$ 3/j pendant 6 jours.

3. Quels commentaires pouvez-vous faire sur ce dernier traitement ?

RÉPONSES

1. Le trihexyphénidyle (*Artane*) est un anticholinergique justifié ici pour annuler la surexpression du système cholinergique résultant de la carence dopaminergique au niveau des noyaux gris centraux. Son efficacité thérapeutique s'exerce principalement sur les tremblements.

L'association L-dopa + carbidopa (*Sinemet*) constitue la dopathérapie substitutive et la carbidopa améliore la disponibilité cérébrale de la L-dopa en inhibant essentiellement la dopa-décarboxylase périphérique. Sa posologie est fractionnée en de nombreuses prises quotidiennes pour annuler les symptômes de rigidité et d'akinésie sans entraîner de dyskinésies gênantes.

La sélégiline (*Déprényl*) est un inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B (assurant le catabolisme de la dopamine cérébrale), d'où une épargne de dopamine.

La dompéridone (*Motilium*) est un médicament antiémétique n'ayant pas de diffusion centrale et fort utile dans cette situation compte tenu de l'importance de la dose de L-dopa.

2. Le lisuride (*Dopergine*) est un agoniste dopaminergique central pré- et postsynaptique de la famille des dérivés de l'ergot de seigle, prescrit en raison de l'aggravation de la symptomatologie alors que la dose de lévodopa est déjà importante (800 mg/24 h), ce qui évite d'accroître cette dernière. Le trihexyphénidyle (*Artane*) a été arrêté car son efficacité semblait dérisoire au regard de l'exacerbation de ses effets « atropiniques » (sécheresse buccale, constipation et risque de rétention d'urine) chez un malade souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate traitée par finastéride (*Chibro-Proscar*).

3. Le paracétamol (*Efféalgan*) est un antalgique antipyrétique et le clobutinol (*Silomat*) est un antitussif d'action centrale et périphérique adapté au traitement d'une toux sèche intempestive. La prescription d'érythromycine (*Ery 500*) (antibiotique du groupe des macrolides) est plus discutable dans la mesure où cet antibiotique risque d'augmenter les taux plasmatiques du lisuride (dérivé ergoté) et entraîner des signes de surdosage dopaminergique (sommolence, vomissements, asthénie). Cette association est réalisable en prenant la précaution d'adapter la posologie du lisuride.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLAIN H. — La dopamine : neurotoxique ou neurotrophique ? *Lettre du pharmacologue*, 1995, 9 (suppl. 7), 20-23.
- ALLAIN H. *et al.* — Lévodopa seule ou lévodopa associée à la sélégiline dans le traitement de la maladie de Parkinson ? Les résultats britanniques. *Lettre Pharmacologue*, 1996, 10 (5), 96-98.
- ANONYME — Entacapone : dossier d'AMM révisé, 27-07-2000a.
- ANONYME — Pramipexole : dossier d'AMM révisé, 20-10-2000b.
- ANONYME — Pergolide : dossier d'AMM révisé, 18-10-2005.
- ANONYME — Stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson. Fiches de Transparence. *Agence du médicament*, octobre 1996, 191-196.
- ASSAL F. *et al.* — Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet*, 1998, 352, 958.
- BENETT J.-P., *et al.* — Pramipexole. A new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 163 (1), 2-3.
- BROUSSOLLE E. — Traitement d'une maladie de Parkinson débutante. *Médecine Thérapeutique*, 1997, 3 (3), 202-206.
- CESARO P. — *Maladie de Parkinson et régime diététique*. Roche, 48, 1998.
- DAMIER P. *et al.* — Maladie de Parkinson : quel traitement à la phase initiale ? *Neurologies*, 2005, 8, 152-154.
- FABRE N. *et al.* — Parkinson plus. *Rev. Prat.*, 1997, 47, (10), 1 077-1 082.
- FREED C., *et al.* — Transplantation of dopamin neurons for severe Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.*, 2001, 344, 710-719.
- GIKA J. *et al.* — — Maladie de Parkinson : les nouveaux Lazares. *Méd. & Hygiène*, 16 mai 2001, 2347.
- GOTTWALD M.D. *et al.* — New pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Ann. Pharmacother.*, 1997, 10, 1 205-1 217.
- HARDER S. *et al.* — Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 29 (4), 243-256.
- HINGTGEN. C.M. *et al.* — The treatment of Parkinson's disease. *Compr. Ther.*, 1998, 24 (11-12), 560-566.
- LE W.D. *et al.* — Are dopamine receptors neuroprotective in Parkinson's disease ? *Drugs Aging*, 2001, 18 (6), 389-396.
- LEES A.J. — Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1993, 7, 121-128.
- LLEDO A. — Dopamine agonists : the treatment of Parkinson's disease in the XXth century ? *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 7 (1), 51-58.
- MARTIN-MANO J.F. — Drugs inducing or aggravating parkinsonism : a review. *Thérapie*, 1996, 51 (5), 568-577.
- MONTASTRUC J.-L. *et al.* — Traiter la maladie de Parkinson en 1992. *Rev. Prescrire*, 1992, 12 (120), 361-367.
- MONTASTRUC J.-L. *et al.* — A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease : a five year followup. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994, 57, 1 034-1 038.
- MONTASTRUC J.-L. *et al.* — Sélégiline et maladie de Parkinson : réflexions pharmacologiques. *Lettre du Pharmacologue*, 1996, 10 (5), 94-95.
- MONTASTRUC J.-L. *et al.* — Pharmacologie des médicaments antiparkinsoniens : bilan et perspectives. *Médecine Thérapeutique*, 1997, 3 (3), 197-201.
- NIEOULLON N. — Dopamine et acides aminés excitateurs. *Lettre du pharmacologue*, 1995, 9 (suppl. 7), 9-12.
- PETIT H. *et al.* — *La maladie de Parkinson, clinique et thérapeutique*. Masson, Paris, 1994, 154.
- QUINN N. — Drug treatment of Parkinson's disease. *Br. Med. J.*, 1995, 310, 575-579.
- RAJPUT A.H. *et al.* — Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the wearing off phenomenon. *Neurology*, 1997, 49, 1 066-1 071.
- RINNE U.K. — Controlled-release levodopa superior to standard levodopa in the treatment of early Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1990, 5 (suppl. 1), 52.
- SHOULSON I. — Neuroprotective clinical strategies for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1992, 32, S143-S145.
- SOLTIS R.P. *et al.* — Pharmacology of Antiparkinsonian Agents. *Am. J. Pharm. Educ.*, 1997, 61, 179-184.
- SOUBROUILLARD C. *et al.* — Agonistes dopaminergiques centraux D1 et traitement de la maladie de Parkinson. *Thérapie*, 1997, 52, 527-534.
- STERN M.B. — The early treatment of Parkinson's disease : levodopa, dopamine agonists or both. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 7 (1), 27-33.
- TETRUD J.W. *et al.* — A novel formulation of selegiline for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2004, 63 (suppl. 2), S2-S6.
- TSUI J.K. *et al.* — The effect of dietary prorein on the efficacy of L-dopa : A double blind study. *Neurology*, 1989, 39, 549-552.

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	816
Généralités	816
<i>Physiopathologie</i>	816
<i>Facteurs de risque</i>	816
<i>Manifestations cliniques et signes d'appel de la maladie</i>	816
<i>Diagnostic</i>	816
Échelles utilisées pour poser le diagnostic et suivre l'évolution de la maladie	817
Échelles permettant d'estimer la sévérité de la maladie	817
Échelles mesurant l'activité des médicaments ..	817
<i>Médicaments utilisés</i>	817
Traitements symptomatiques des troubles cognitifs	818
Traitement physiopathologique des troubles cognitifs	819
Traitement des troubles non cognitifs	819
Critères de choix thérapeutique	820
<i>Mise en place du traitement et objectifs</i>	820
<i>Traitement non pharmacologique</i>	820
<i>Difficultés attenantes au traitement pharmacologique</i>	821
Optimisation thérapeutique	821
<i>Conduite du traitement</i>	821
Modalités de prescription	821
Posologie et schéma d'administration	821
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	821
Prévention des risques majeurs	821
Prévention des effets indésirables	821
CE QU'IL FAUT RETENIR	822
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	823
Références bibliographiques	824

39

Traitement de la maladie d'Alzheimer

Christine Fernandez

*Praticien hospitalier,
pharmacien, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

Christian Derouesné

*Professeur, service de neurologie,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France*

INTRODUCTION

En 1907, Aloïs Alzheimer a décrit une maladie neurodégénérative qui allait porter son nom. La maladie d'Alzheimer (MA) appartient au groupe des affections dégénératives cérébrales. Elle se traduit par des troubles cognitifs et comportementaux réalisant un syndrome démentiel d'évolution progressive. Le syndrome démentiel est en rapport avec des lésions histologiques caractéristiques du cerveau : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires.

Les critères diagnostiques les plus utilisés sont ceux de la NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimers Disease and Related Disorders Association*) (Mac Khann, 1984) mais également ceux du DSM-IV et de l'ICD-10.

La MA représente environ 75 % des démences et touche actuellement plus de 350 000 personnes en France. Sa prévalence augmentant avec l'âge, la MA devient un problème de santé publique du fait du vieillissement de la population. L'épidémiologie permet de distinguer deux formes : une forme familiale, transmise sur le mode autosomique dominant pour laquelle le début de la maladie se situe précocement (avant 65 ans) et une forme sporadique, observée surtout après 65 ans.

Le diagnostic souvent tardif, l'approche médicale et sociale insuffisante ainsi que l'absence de traitement curatif sont les principaux écueils à la prise en charge de cette maladie.

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Deux types d'anomalies histologiques caractérisent la MA :

- les plaques séniles, constituées de dépôts extracellulaires de substance amyloïde (peptide β -A4 ou A β) entourées de débris neuronaux. Le peptide β -A4 provient du clivage, en proportions anormales, d'une glycoprotéine transmembranaire, l'APP (*Amyloid Precursor Protein*);
- les dégénérescences neurofibrillaires, intraneuronales, constituées d'agrégats de protéines *tau* hyperphosphorylées.

FACTEURS DE RISQUE

La cause de la MA sporadique demeure inconnue.

L'âge et l'existence d'antécédents familiaux de démence sont les deux facteurs de risque les plus couramment rapportés dans les études épidémiologiques (Amouyel, 1998).

Âge. — La prévalence de la maladie double tous les 5 ans à partir de 65 ans pour atteindre près de 30 % chez les sujets de plus de 85 ans (Richards, 1999).

Antécédents familiaux de démence. — En dehors des formes génétiques familiales liées à des mutations des chromosomes 1, 21 et 14, les études génétiques ont montré, dans les formes sporadiques, la présence d'un facteur de risque génétique, la présence d'un ou deux allèles ϵ 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (Lambert, 1998).

Niveau d'éducation. — Plusieurs études ont montré une plus grande fréquence de la maladie chez les sujets de bas niveau d'éducation.

Traumatismes crâniens, maladie de Parkinson. — D'une manière générale, tout événement conduisant à une perte neuronale et à une réduction des ressources cérébrales, comme les lésions vasculaires cérébrales associées, constitue un facteur de risque d'apparition de la démence. À l'inverse, la prise d'œstrogènes à visée substitutive chez la femme ou les antécédents de traitements prolongés par anti-inflammatoires non stéroïdiens sembleraient réduire le risque de développement de MA (Stewart, 1997).

D'autres éléments protecteurs ont été suggérés, sans que leur rôle n'ait été clairement défini. Il s'agirait par exemple de la consommation modérée de vin ou de flavonoïdes.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET SIGNES D'APPEL DE LA MALADIE

L'installation de la maladie est lente, débutant entre 50 et 85 ans. Son évolution est progressive. Le début est marqué par :

- des troubles de mémoire qui portent uniquement sur le passé récent et s'accompagnent rapidement d'une désorientation temporelle, puis spatiale. Les troubles retentissent sur l'activité quotidienne et inquiètent la famille qui est, le plus souvent, à l'origine de la consultation car le patient minimise volontiers ses difficultés ;
- des modifications du comportement à type de perte de motivation, de repli sur soi, de diminution des réactions affectives (apathie) qui font souvent considérer le patient comme déprimé. Le diagnostic différentiel, au début, peut être difficile avec le déclin cognitif associé au vieillissement physiologique, une dépression et le début d'une autre affection cérébrale dégénérative (Ousset, 1998 ; Touchon, 1998).

L'évolution se fait vers une dégradation progressive des facultés mentales, une restriction de l'autonomie et des troubles du comportement (anxiété, dépression, agressivité, agitation, manifestations psychotiques, idées délirantes, hallucinations, émoussement affectif).

DIAGNOSTIC

En l'absence de marqueur biologique, le diagnostic de la MA repose essentiellement sur des critères cliniques et reste difficile au début. Les examens paracliniques utiles sont le scanner et l'IRM qui permettent d'éliminer une autre affection cérébrale mais qui fournissent également des éléments en faveur du diagnostic en montrant l'existence d'une atrophie des régions hippocampiques, très évocatrice de la MA.

Le diagnostic différentiel devra s'établir par rapport aux autres types de démence : vasculaires, à corps de Lewy, fronto-temporales, notamment (Richards, 1999).

Les critères cliniques de diagnostic et de suivi de l'évolution sont établis à l'aide d'échelles d'évaluation. De nombreuses échelles ont été mises au point et publiées. Synthétiquement, elles peuvent être divisées en trois catégories : les échelles utilisées pour poser le diagnostic et suivre l'évolution de la maladie, les échelles permettant d'estimer la sévérité de la maladie et les échelles mesurant l'activité des médicaments.

Échelles utilisées pour poser le diagnostic et suivre l'évolution de la maladie

Voir tableau 39.1.

Échelles permettant d'estimer la sévérité de la maladie (tableau 39.2)

La sévérité de la maladie peut être évaluée :

- sur des critères cognitifs, comme le score au MMSE : le score varie de 0 à 30, il est d'autant plus bas que l'atteinte est sévère ;
- sur la perte d'autonomie évaluée cliniquement par le degré d'aide nécessaire ou par des échelles d'autonomie comme les échelles d'activité de la vie quotidienne (IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*) ;
- sur des critères mixtes, cognitifs et comportementaux comme dans des échelles telles que la CDR ou la GDS.

Échelles mesurant l'activité des médicaments

Les échelles pour mesurer l'activité des médicaments sont imposées par les autorités d'enregistrement (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, *Food and Drug Administration*) (tableau 39.3). L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments spécifie que les études d'efficacité des nouveaux médicaments de la MA doivent comprendre trois évaluations portant sur les aspects cognitifs, fonctionnels globaux et d'activité quotidienne.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Dans la MA, deux types d'altérations donnent lieu à l'instauration d'un traitement médicamenteux : les troubles cognitifs et les troubles non cognitifs associés, qu'ils en soient la conséquence directe ou non. Il s'agit notamment des manifestations dépressives, de l'anxiété, des troubles du sommeil et du comportement (agressivité, psychoses).

Les médicaments actuellement utilisés dans la MA se divisent donc en deux catégories :

- les traitements des troubles cognitifs, comprenant les médicaments spécifiques de la MA et les médicaments non spécifiques (nootropes et médicaments neuroprotecteurs) ;
- les traitements des troubles non cognitifs, regroupant neuroleptiques, anxiolytiques, sédatifs, etc.

Tableau 39.1. Échelles utilisées pour le diagnostic et le suivi de l'évolution.

Échelle MMSE	Test de Grober et Buschke
Caractéristiques : c'est un test d'efficience intellectuelle globale Utilisation/interprétation : parmi les plus utilisées, cette échelle permet d'évaluer la sévérité du trouble cognitif et de suivre son évolution dans le temps. Le MMSE explore l'orientation temporo-spatiale (date du jour, lieu de la consultation), la mémoire de travail (calcul mental), l'apprentissage (mémorisation de mots), le langage, la praxie constructive (Richards, 1999).	Caractéristiques : ce test consiste en une exploration de la mémoire. Utilisation/interprétation : ce test neuropsychologique permet d'explorer la mémoire en mettant en œuvre le rappel libre, indicé, immédiat et différé. En cas de MA, le rappel libre et le rappel différé sont effondrés et non améliorés par le rappel indicé.

Tableau 39.2. Échelles d'évaluation de la sévérité de la maladie.

Échelle CDR	Échelle GDS
Caractéristiques : elle mesure l'intensité de la démence et le suivi de son évolution. Utilisation/interprétation : Elle intègre des critères d'évaluation des facultés cognitives (mémoire, orientation, jugement et résolution de problèmes) et une évaluation des capacités nécessaires aux actes de la vie quotidienne (participation à la vie collective, occupations au foyer, soins personnels). Sa cotation varie de 0 pour un sujet normal, 0,5 pour une démence douteuse et 1 à 3 pour les démences légères à sévères.	Caractéristiques : elle recherche des troubles cognitifs et comportementaux. Utilisation/interprétation : elle comporte 7 stades allant du sujet normal (stades 1 et 2) au déficit cognitif léger (stades 3 et 4) jusqu'aux démences légères à sévères (stades 5 à 7).

Tableau 39.3. Échelles d'évaluation des médicaments.

Échelle ADAS	Échelles CIBIC et CGIC	Échelle de Lawton et Rody, GERI
Elle comprend l'ADAS-cog (ADAS cognitive) et l'ADAS-non cog (ADAS non cognitive) (Rosen, 1984). Caractéristiques : L'ADAS-cog explore la mémoire (reconnaissance d'une liste de mots), le langage (intelligibilité, compréhension, manque du mot et dénomination orale), l'orientation (spatiale et temporelle) et la praxie. L'ADAS-non cog explore les troubles de l'humeur et du comportement. Utilisation/interprétation : le score de l'ADAS-cog varie de 0 à 70 et augmente avec la sévérité de la MA. Une diminution du score témoigne d'une amélioration des fonctions cognitives. Le score de l'ADAS-non cog varie de 0 à 45 points. Un score élevé signe une atteinte grave.	Caractéristiques : intégration de l'impression du clinicien. L'entretien avec un membre de la famille peut être associé. Ils permettent d'évaluer la condition du patient et son évolution sous traitement en explorant l'état cognitif (éveil-alerte-attention-concentration, mémoire, orientation, langage, praxies, jugement), le comportement (humeur, contenu de pensée, activité psychomotrice), les activités quotidiennes. Utilisation/Interprétation : le score est compris entre 1 et 7, correspondant à des résultats positifs, un bénéfice clinique ou une aggravation.	Caractéristiques : échelles d'évaluation des activités quotidiennes.

Les lésions cérébrales s'accompagnent de perturbations de la neurotransmission en général et de la transmission cholinergique. La déplétion cérébrale en acétylcholine a été à l'origine de plusieurs voies de recherche thérapeutique (Sramek, 1999) :

- apport de précurseurs de l'acétylcholine (lécithine, choline) ;
- stimulation des récepteurs cholinergiques postsynaptiques ;
- stimulation des récepteurs cholinergiques après stimulation des récepteurs muscariniques ;
- augmentation des taux intrasynaptiques d'acétylcholine par blocage des récepteurs cholinergiques présynaptiques ;
- réduction du catabolisme de l'acétylcholine par administration d'inhibiteurs des acétylcholinestérases (Simonson, 1998) ;
- antagonisme des récepteurs N-méthyl-D-aspartate.

Traitements symptomatiques des troubles cognitifs

► Traitements symptomatiques spécifiques

Les médicaments ayant obtenu une AMM dans cette indication n'ont qu'une action symptomatique : ils retardent la progression et améliorent la séméiologie, mais n'arrêtent pas le processus de dégénérescence.

Ces médicaments appartiennent à deux classes :

- inhibiteurs de la cholinestérase ;
- antagonistes des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate.

► Inhibiteurs de la cholinestérase

Trois médicaments sont actuellement commercialisés et prescrits en France (Richards, 1999 ; Knapp, 1999 ; Jann, 1988 ; Rogers, 1998 ; Scott, 2000 ; Anonyme, 2005) (tableau 39.4).

Ces principes actifs augmentent les concentrations intrasynaptiques d'acétylcholine, ce qui sous-entend la présence résiduelle de neurones cholinergiques fonctionnels. Ces médicaments ne seront donc utilisés que dans les formes « légères à modérées » (score MMSE 10 à 26).

La galantamine potentialise également l'action de l'acétylcholine par interaction allostérique sur les récepteurs nicotiniques.

L'effet observé s'estompe progressivement. À l'arrêt du médicament, le niveau des fonctions cognitives redevient identique à celui des patients non traités (Rogers, 1998 ; Knapp, 1994).

L'incidence des effets indésirables, la maniabilité (nombre de prises quotidiennes, rapidité d'atteinte de la posologie optimale) permettent de réaliser un choix parmi ces quatre médicaments dont l'efficacité est identique.

La différence d'incidence des effets indésirables est liée à leur plus ou moins grande spécificité vis-à-vis de l'acétylcholinestérase, par rapport à la butylcholinestérase ainsi qu'à leur action centrale préférentielle. La toxicité hépatique est le fait de la seule tacrine, ce qui en a pratiquement fait abandonner l'utilisation.

► Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate

La mémantine est un antagoniste potentiellement non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) d'affinité modérée. Elle bloque les effets de concentrations élevées en glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

La mémantine est indiquée dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer.

Tableau 39.4. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase commercialisés en France dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (septembre 1999).

DCI	Spécialités	Présentations
chlorhydrate de donépézil	Aricept	Comprimés à 5, 10 mg
rivastigmine	Exélon	Gélules à 1,5, 3, 4,5, 6 mg
galantamine	Rémínyl	Comprimés à 4, 8, 12 mg
mémantine	Ebixa	Comprimés à 10 mg Solution à 10 mg/g

► Traitements symptomatiques non spécifiques

Les nootropes constituent aussi un traitement des affections cognitives de la MA. Ils n'ont pas d'AMM en France dans cette indication mais sont fréquemment associés aux anticholinestérasiques. Il s'agit notamment du piracétam (*Nootropyl*), du piribédil (*Trivastal*) et de l'association raubasine/altrimine (*Duxil*).

Traitement physiopathologique des troubles cognitifs

Des médicaments, commercialisés dans d'autres indications, ont été testés dans la MA. Des essais cliniques ont parfois réussi à décaler une certaine activité pour ralentir la progression de la maladie. Leur mécanisme d'action n'est pas totalement connu mais ils freineraient la mort cellulaire. Ces traitements ne sont cependant pas officiellement reconnus dans cette indication en France. Ils peuvent être utilisés en association avec les anticholinestérasiques ou seuls chez les patients qui ne supportent pas les anticholinestérasiques (Simonson, 1998).

► Vitamine E (α -tocophérol)

Ses propriétés antioxydantes lui confèrent une activité neuroprotectrice. Une étude comparant vitamine E et sélégiline *versus* placebo a montré que ces deux principes actifs permettaient un ralentissement de l'évolution de la MA sans toutefois améliorer la symptomatologie (Sano, 1997).

Les posologies rapportées dans la littérature sont de l'ordre de 2 000 UI/jour. Le traitement ne s'accompagne d'aucun effet indésirable.

► Sélégiline (*Déprényl*)

Utilisé dans le traitement des démences dans certains pays européens et la maladie de Parkinson en France, cet IMAO B sélectif aurait des propriétés antioxydantes et neuroprotectrices.

Aux posologies utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson (5-10 mg), son principal effet indésirable est une hypotension orthostatique, non rapportée dans l'essai de Sano bien que les posologies aient été identiques (Sano, 1997).

L'interaction avec l'alimentation (tyramine) et les antidépresseurs tricycliques doit être prise en compte. La moindre maniabilité de ce médicament et son efficacité comparable à celle de la vitamine E devraient lui faire préférer cette dernière.

► Anti-inflammatoires non stéroïdiens et œstrogènes

Des études épidémiologiques ayant rapporté l'influence favorable de traitements antérieurs par AINS ou par œstrogènes ont permis d'émettre l'hypothèse d'une efficacité de ces médicaments dans la MA. À ce jour, nous ne disposons que de résultats d'études rétrospectives et aucun essai clinique ne permet d'étayer cette hypothèse (Mac Geer, 1992 ; Stewart, 1997).

Traitement des troubles non cognitifs

Insomnie, agitation, déambulation, anxiété, dépression, psychoses sont souvent associées aux troubles cognitifs. Leur évolution suit généralement celle de la maladie elle-même, le traitement des troubles cognitifs s'accompagnant parfois d'une régression des autres signes.

► Traitement des troubles du comportement

Les psychotropes sont souvent délicats à utiliser de par la modification de nombreux récepteurs centraux chez les patients atteints de MA et l'altération des fonctions hépatique et rénale liée à l'âge. De plus, ils induisent une altération des fonctions cognitives.

La prise en charge sociale et psychologique précèdera toujours la prescription de neuroleptiques. Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, il devra être instauré à doses suffisantes et pendant une durée limitée (Schneider, 1990).

Les antipsychotiques ont un effet modeste sur les hallucinations et les idées délirantes de la MA. Les neuroleptiques classiques (halopéridol, chlorpromazine) exposent à un risque élevé d'effets extrapyramidaux et de dyskinésies tardives. La plupart a également des effets anticholinergiques délétères (aggravation des déficits cognitifs, constipation, rétention urinaire, etc.).

Les antipsychotiques atypiques sont mieux tolérés, donnant lieu à moins d'effets extrapyramidaux (Jeste, 1999). Le risque de dyskinésies tardives et de syndrome malin des neuroleptiques existe avec tous les représentants de la classe.

Dans les cas de variante de MA à corps de Lewy, l'incidence des accidents iatrogènes est plus élevée. L'utilisation de neuroleptiques est, dans ces cas, contre-indiquée. La rispéridone est associée à une moindre incidence des signes extrapyramidaux. La clozapine, souvent dépourvue de cette toxicité, impose un suivi rigoureux de la formule sanguine en raison d'un risque de survenue d'agranulocytose.

► Traitement de l'anxiété

Les benzodiazépines sont utilisées. Les principes actifs à demi-vie courte sont prescrits préférentiellement car ils ne possèdent pas de métabolites actifs et donc aucun risque d'accumulation.

Les effets indésirables accompagnant la prise de ces médicaments (sédation, troubles cognitifs) les placent en seconde ligne après la prise en charge psychothérapeutique (Lacomblez, 1998).

Le lorazépam peut être utilisé à la dose de 0,5 à 1 mg (4 fois/jour) et l'oxazépam entre 7,5 à 15 mg/jour.

► Traitement des troubles du sommeil

Le traitement des troubles du sommeil implique en premier lieu une stimulation et une rééducation des patients avec modification de l'heure du coucher, reprise de l'exercice physique et suppression des siestes. L'association des troubles du sommeil à d'autres symptômes

va guider le choix thérapeutique. Ainsi, la présence de troubles psychotiques conduira à la prescription d'antipsychotiques sédatifs (thoridazine, *Melleril*), celle d'un syndrome dépressif au choix d'antidépresseurs sérotoninergiques. Le lorazépam pourra être prescrit chez un malade anxieux.

Le risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement ou d'apparition d'une iatropathogénie doit guider le choix du traitement. Les hypnotiques non benzodiazépines (zolpidem, *Stilnox* ou zopiclone, *Imovane*), mieux tolérés, constituent une bonne alternative aux benzodiazépines (Richards, 1998).

► **Traitement de l'agitation et des comportements agressifs**

L'agressivité et l'agitation peuvent être associées à une dépression ou à une psychose. Le traitement de ces dernières permet parfois la régression des signes.

Dans le cas contraire, les neuroleptiques sont les traitements les plus utilisés. Des anticonvulsivants (acide valproïque : *Dépakine*, carbamazépine : *Tégrétol*) à faibles doses (100 mg/jour pour la carbamazépine et 125 mg/jour pour l'acide valproïque) ont été testés. Ils entraînent cependant beaucoup d'effets indésirables et sont peu recommandés en pratique courante (Lemke, 1990 ; Lott, 1995 ; Richards, 1999).

► **Traitement des syndromes dépressifs**

Chez près de 20 % des patients atteints de MA, apparaît un syndrome dépressif se traduisant par une apathie, un épuisement de l'affectif, des troubles du sommeil et des idées suicidaires (Bungener, 1996).

En cas d'anxiété et d'apparition d'incontinence émotionnelle, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, sertraline) seront prescrits en première intention.

L'administration de ces médicaments entraîne souvent des troubles digestifs et une agitation. En cas de traitement par donépézil, l'administration de fluoxétine n'est pas recommandée, en raison de l'interaction métabolique entre les deux principes actifs. Les imipraminiques seront évités en raison de leurs effets anticholinergiques : troubles oculaires, tachycardie, constipation, rétention urinaire, troubles cognitifs et épisodes confusionnels, plus fréquents chez les patients atteints de MA. Ces effets sont plus marqués avec l'amitriptyline (*Laroxyl*) et l'imipramine (*Tofranil*) qu'avec la désipramine (*Pertofran*).

En cas de dysfonctionnement urinaire, les imipraminiques seront proscrits. La venlafaxine n'est pas utilisée en cas d'hypertension artérielle sévère.

La posologie doit être adaptée à l'évolution clinique. Les posologies initiales seront de l'ordre de 5-10 mg/jour pour la paroxétine, 25 mg/jour pour la sertraline, 18,75 mg/jour pour la venlafaxine et augmentées par paliers jusqu'à obtention de l'effet. Le suivi des taux plasmatiques permet de différencier un patient non répondeur d'un cas de non-observance.

Si l'observance est mal respectée, le choix devra privilégier les traitements en monoprise quotidienne.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

MISE EN PLACE DU TRAITEMENT ET OBJECTIFS

La prise en charge de la maladie est multifactorielle, impliquant la collaboration de médecins spécialistes, généralistes, psychologues et de l'entourage du patient (*American Psychiatric Association*, 1999, Collectif, 2003).

Du fait de la difficulté du diagnostic, les autorités de tutelle exigent que la mise en place du traitement soit le fait d'un médecin spécialiste (neurologue, gériatre, psychiatre). La collaboration des proches du patient est indispensable au diagnostic initial, celui-ci étant généralement réalisé tardivement chez un patient dont les facultés cognitives sont déjà altérées.

La poursuite du traitement peut être assurée par le généraliste. En raison de la difficulté d'appréciation de l'efficacité du traitement, une consultation spécialisée est programmée annuellement.

Le traitement comprend deux volets : l'un pharmacologique, l'autre non médicamenteux, consistant en un soutien psychologique de l'entourage et une aide au patient pour maintenir son autonomie, sa communication et retarder l'institutionnalisation.

TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE

Établir et maintenir un dialogue avec le patient dans les formes les moins sévères ou avec son entourage dans les autres cas est l'un des points clés du traitement (Derouesné, 1998). Les équipes médicales ainsi que l'entourage du patient devront s'efforcer de maintenir ses liens sociaux, optimiser ses capacités mnésiques résiduelles, l'aider à se réorganiser et éviter de le placer en situation d'échec.

L'interprétation des symptômes, la description de l'évolution et des signes d'appel des pathologies associées (dépression, psychoses), les résultats attendus des traitements pharmacologiques font partie des informations dont doit disposer l'entourage du malade pour gérer au mieux la maladie.

L'évolution la plus favorable constatée dans les groupes placebo de certains essais cliniques est essentiellement imputable au suivi psychologique du malade et de son entourage.

En l'absence de traitement curatif, l'objectif principal est de stabiliser les troubles cognitifs et freiner l'évolution. À l'inverse, certains troubles non cognitifs associés (anxiété, dépression, insomnie) peuvent être résolus par la prise de médicaments.

Tableau 39.5. Posologies des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et antagoniste des récepteurs NMDA.

Médicaments	Nombre de prises/jour	Doses initiales (mg)	Doses optimales (mg)	Durées des paliers (semaines)	Délais pour atteindre la posologie optimale (semaines)
donépézil	1	5	10	4	4
rivastigmine	2	3	12	4	12
galantamine	2	8	24	4	8
galantamine LP	1	8	24	4	8
mémantine	1	5	20	1	4

DIFFICULTÉS ATTENANTES AU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

La mise en place et la poursuite du traitement pharmacologique rencontre plusieurs obstacles :

- aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour ;
- l'atteinte de la posologie optimale est progressive ;
- l'absence d'autonomie complète des patients impose la collaboration d'un proche pour garantir la compliance et prévenir les accidents.

Le choix d'un traitement devra toujours considérer le risque iatrogénique associé (Simonson, 1998).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Nous ne traiterons ici que des médicaments spécifiques de la MA.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Modalités de prescription

La prescription initiale, en France, doit émaner d'un médecin spécialiste : neurologue, psychiatre, gériatre. Le renouvellement pourra être assuré par un généraliste.

Posologie et schéma d'administration

L'efficacité de ces traitements est dose dépendante. L'atteinte de la posologie optimale efficace est toujours réalisée progressivement.

Le nombre de prises quotidiennes, la durée des paliers de posologie ainsi que le délai nécessaire à l'atteinte de la posologie optimale sont différents pour chaque principe actif (Lacomblez, 1999 ; Spencer, 1998) (tableau 39.5).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Les anticholinestérasiques sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- troubles cardio-vasculaires : bradycardie sinusale, anomalie de conduction (bloc auriculo-ventriculaire) ;
- troubles gastro-intestinaux : antécédents d'ulcères ;
- asthme et broncho-pneumopathies obstructives.

L'utilisation de la mémantine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 mL/min/1,73 m²), la dose quotidienne de 20 mg doit être réduite à 10 mg.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les médicaments spécifiques du traitement de la MA ne présentent pas d'interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » ou « association déconseillée » (Vidal, 2007).

Les interactions médicamenteuses sont en rapport avec le mode d'action et le métabolisme de chacun des principes actifs.

• Interactions liées à l'action cholinomimétique

Les anticholinestérasiques peuvent potentialiser l'action de myorelaxants analogues de la succinylcholine utilisés en anesthésie. Le traitement devra donc être interrompu 24 heures avant toute intervention chirurgicale.

• Interactions liées à l'action antagoniste NMDA

Les antagonistes NMDA tels que l'amantadine, la kétamine, le dextrométhorphan sont à éviter car ils agissent sur les mêmes récepteurs que la mémantine. Ils sont donc susceptibles d'exacerber certains effets indésirables, tels que les psychoses.

• Interactions liées au métabolisme

Le donépézil et la galantamine sont métabolisés par des isoenzymes spécifiques du cytochrome P450 (3A4 et 2D6, essentiellement), donnant lieu à des interactions avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes (Jann, 1988). Le kétoconazole, la quinidine, l'itraconazole, l'érythromycine (inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) ainsi que la fluoxétine (inhibiteur de cytochrome P450 2D6) augmentent les concentrations circulantes en donépézil par réduction de son métabolisme.

Prévention des effets indésirables

Les effets indésirables observés sont en rapport avec l'action cholinergique périphérique.

Toxicité gastro-intestinale. — Elle arrive au premier plan, associant nausées, vomissements, diarrhées et entraînant anorexie et perte de poids. L'augmentation de l'acidité gastrique doit aussi être surveillée.

QUE FAIRE ? L'administration de régulateurs du transit (lopéramide, *Imodium*) et d'antiémétiques (dompéridone, *Motilium*) permet de réduire la gêne occasionnée. La prise des médicaments pendant les repas réduirait également ces effets.

Crampes et cauchemars. — L'administration de ces médicaments le soir provoque l'apparition de crampes et de cauchemars.

QUE FAIRE ? Dans le cas du donépézil (*Aricept*), la prise le matin permet de supprimer ces effets.

Polyurie. — L'activité cholinergique de ces principes actifs se traduit aussi fréquemment par une polyurie.

QUE FAIRE ? Cet effet indésirable ne justifie pas l'arrêt du traitement. Le patient doit en être éventuellement prévenu. Éviter la prise du médicament le soir au coucher.

Autres. — L'incidence de la toxicité cardiaque (bradycardie sinusale pouvant aller jusqu'à la syncope), broncho-pulmonaire (dyspnée), cutanée (rash, prurit, urticaire) ou neurologique (insomnie, céphalées) est plus faible.

QUE FAIRE ? En cas d'allergie, le traitement sera arrêté. Aucun cas d'allergie croisée entre anticholinestérasiques n'a été rapporté à ce jour. Les toxicités cardiaque et pulmonaire peuvent être évitées si les contre-indications et précautions d'emploi sont respectées.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Maladie d'Alzheimer (MA)

La MA est une affection dégénérative cérébrale. Elle se traduit par des troubles cognitifs et comportementaux réalisant un syndrome démentiel d'évolution progressive. La MA représente environ 75 % des démences et touche actuellement plus de 350 000 personnes en France.

Le diagnostic de la MA repose essentiellement sur des critères cliniques. Le diagnostic et le suivi de l'évolution sont réalisés à l'aide d'échelles d'évaluation.

Stratégie thérapeutique

Médicaments utilisés dans la MA. — Ils se divisent actuellement en deux catégories :

– les traitements des troubles cognitifs, comprenant les médicaments non spécifiques (nootropes et médicaments neuroprotecteurs) de la MA et les médicaments spécifiques. Ces derniers sont représentés en France par les inhibiteurs des acétylcholinestéras (donépézil, rivastigmine et galantamine) et un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (ménantine). Ces

médicaments n'ont qu'une action symptomatique, retardant seulement l'évolution de la maladie ;

– les traitements des troubles non cognitifs, regroupant neuroleptiques, anxiolytiques, sédatifs, etc.

Mise en place du traitement et objectifs. — La prise en charge de la MA est multifactorielle, impliquant la collaboration de médecins spécialistes, généralistes, psychologues et de l'entourage du patient. Le traitement comprend deux volets : l'un pharmacologique et l'autre non médicamenteux, consistant en un soutien psychologique et une aide au patient pour maintenir son autonomie, sa communication et retarder l'institutionnalisation.

Optimisation thérapeutique

L'efficacité des médicaments spécifiques de la MA est dose-dépendante : l'atteinte de la posologie optimale se fait toujours progressivement. Le nombre de prises quotidiennes, la durée des paliers de posologie ainsi que le délai nécessaire pour atteindre la posologie efficace sont différents pour chaque principe actif et constituent un critère de choix du traitement.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

M. P. est hospitalisé dans un service de neurologie en raison d'un syndrome confusionnel évoluant depuis quelques mois.

Dans ses antécédents familiaux, on note une démence de type Alzheimer chez sa mère, décédée à l'âge de 70 ans et une maladie de Parkinson chez son père.

M. P. a 68 ans, il est retraité des postes depuis 3 ans. Parmi ses antécédents, on relève un syndrome dépressif survenu lors de la cessation de son activité. Un traitement par *Anafranil* a réussi à stabiliser son humeur. Par ailleurs, M. P. est traité pour hypertension artérielle par *Co-Rénitec*.

Depuis 6 mois, M. P. présente des troubles du comportement rapportés par sa femme et ses amis : il se rend à la mairie pour renouveler sa carte d'identité un dimanche, oublie deux rendez-vous successifs chez le médecin, éprouve des difficultés à tenir ses comptes à jour. Il y a une semaine, M. P. n'a pas retrouvé le chemin de son domicile et a dû être raccompagné par les pompiers. Madame P. prend rendez-vous avec un neurologue du centre hospitalier. La veille de la consultation, M. P. est particulièrement désorienté, très agité, agressif et tient des propos incohérents. L'hospitalisation est décidée.

Le bilan d'entrée à l'hôpital est le suivant :

- bilan cardiaque : normal ;
- auscultation pulmonaire : normale ;
- NFS et ionogramme sanguin : normaux ;
- IRM encéphalique : normale ;
- bilan thyroïdien : normal ;
- ponction lombaire : normale ;
- EEG : activité de fond ralentie et aréactive.

Un MMSE est réalisé : le patient connaît la date du jour mais a oublié le mois et l'année. Il sait qu'il est à l'hôpital mais ignore le nom de sa ville. Le test d'apprentissage est négatif, M. P. oubliant les trois mots qu'il doit mémoriser. Les résultats des tests d'attention et de calcul sont mauvais. Le langage est compréhensible mais le sujet ne parvient pas à reproduire le dessin qui lui est présenté. En revanche, il est capable d'écrire une phrase spontanée, sémantiquement correcte, sans fautes. Le score final est de 17/30.

Les conclusions sont les suivantes : perte du raisonnement et du jugement avec conservation de la fluence verbale ; propos incohérents et désorientation temporo-spatiale ; apraxie.

Au cours de son hospitalisation, les scores de MMSE varient entre 16 et 20/30.

Un traitement par *Aricept* est instauré. La posologie choisie pour *Aricept* est de 1 comprimé le soir. Après 8 jours de traitement, M. P. éprouve des difficultés d'endormissement, est très agité et se plaint de cauchemars.

QUESTIONS

1. Quelles sont les modalités d'instauration du traitement par *Aricept*? Quel doit être le schéma thérapeutique?
2. Existe-t-il des risques d'interaction médicamenteuse entre *Aricept* et les autres traitements de M. P.? Quelle est la démarche à suivre?
3. Faut-il instaurer une surveillance biologique particulière?
4. Comment interpréter les insomnies de M. P.? Quelle est l'attitude à adopter, dans un premier temps?
5. En cas d'inefficacité ou d'intolérance au donépézil, quelle est l'attitude à adopter?

RÉPONSES

1. *Aricept* (donépézil) est un anticholinestérasique spécifiquement indiqué dans la MA. La première prescription doit être rédigée par un spécialiste (psychiatre, neurologue, gériatre) en raison de la difficulté de diagnostic de la MA. Le renouvellement peut être assuré par un médecin de ville, sous la condition d'une consultation annuelle chez un spécialiste qui évaluera l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Le traitement par *Aricept* doit être instauré à posologies progressives : 5 mg en une prise pendant 4 semaines puis 10 mg en une prise quotidienne. Cinq milligrammes est déjà une posologie efficace, alors que 10 mg ont été définis comme la posologie optimale.
2. Du fait de ses propriétés anticholinergiques, le donépézil peut interagir avec tous les médicaments à activité cholinergique, les antidépresseurs tricycliques en particulier. Le risque de survenue d'épisodes confusionnels et d'altérations mnésiques est plus important chez les patients atteints de MA et traités par imipraminiques. L'absence de régression des signes de la dépression devrait peut-être conduire à une réévaluation du traitement et au choix d'un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
3. Contrairement à la tacrine (*Cognex*), le donépézil ne requiert aucune surveillance biologique, de par son absence d'hépatotoxicité.
4. Les insomnies de M. P. peuvent être liées au traitement par donépézil ou à la maladie elle-même. La prise de donépézil le matin au lever peut réduire le phénomène d'insomnies et de cauchemars. L'adjonction d'un hypnotique est parfois nécessaire. Le choix se portera vers un hypnotique non benzodiazépinique (zolpidem, *Stilnox* ou

- zopiclone, *Imovane*) ou vers une benzodiazépine anxiolytique à demi-vie courte et sans métabolites actifs, réduisant ainsi le risque d'accumulation (oxazépam, *Séresta*; lorazépam, *Témesta*). Avant la prescription de l'hypnotique, il conviendra de s'assurer que M. P. a une activité physique régulière et ne prolonge pas les siestes diurnes.
5. L'intolérance n'est pas croisée entre les quatre anticholinestérasiques disponibles sur le marché. Le relais pourra donc être pris par la galantamine, la tacrine ou la rivastigmine.

Cependant, et en raison de sa toxicité hépatique, la tacrine ne sera utilisée qu'en dernière intention.

Le mécanisme d'action de ces trois principes actifs étant identique, ils ne seront jamais associés entre eux. La recherche d'une meilleure efficacité peut nécessiter l'adjonction de principes actifs nootropes (*Duxil*) ou de neuroprotecteurs (vitamine E et *Sélégiline*). Rappelons que les anticholinestérasiques ne permettent pas une régression des signes mais seulement leur stabilisation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANONYME. — *Dictionnaire*. Éditions du Vidal. OVP, 2007.
- ANONYME — *Recommandations et pratique. 100 stratégies thérapeutiques référencées*. Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2005, 72-78.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. — Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 154, (suppl. 5), 1-39.
- AMOUYEL P. — Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 1 879-1 883.
- BUNGENER C., JOUVENT R., DEROUESNE C. — Affective disturbances in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1996, 44, 1 066-1 071.
- COLLECTIF — *Recommandations pour la prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés*. Anaes, 2003.
- DEROUESNE C., BAUDOUIN-MADEC V., KERROMES I. — Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 1 918-1 922.
- JANN M.W. — Pharmacology and clinical efficacy of cholinesterase inhibitors. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1988, 55 (1-suppl. 2), S22-S25.
- JESTE D.V., ROCKWELL E., HARRIS M.J. — Conventional versus newer antipsychotics in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 7, 70-76.
- KNAPP M.J., KNOPMAN D.S., SOLOMON P.R., PENDLEBURY W.W., DAVIS C.S., GRACON S.I. — A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*, 1994, 271, 3, 985-989.
- KRALL W.J., SRAMEK J.J., CUTLER N.R. — Cholinesterase inhibitors : a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Ann. Pharmac.*, 1999, 33, 441-450.
- LACOMBLEZ L. — Traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 1 913-1 917.
- LACOMBLEZ L., MAHIEUX-LAURENT F. — *Les démences du sujet âgé*. John Libbey Eurotext, Paris, 2003.
- LAMBERT J.C., WAVRANT-DE VRIÈZE F., AMOUYEL P., CHARTIER-HARLIN M.C. — Association at LRP Gene Locus with Sporadic Late-onset Alzheimer's Disease. *Lancet*, 1998, 351, 1787-1788.
- LEMKE M.P. — Effect of carbamazepine treatment on agitation in Alzheimer's outpatients refractory to neuroleptics. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51, 115-118.
- LOTT A.D., MCELROY S.L., KEYS M.A. — Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1995, 7, 314-319.
- MCGEER P.L., ROGERS J. — Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology*, 1992, 42, 447-448.
- McKHANN G., DRACHMAN D., FOLSTEIN M., KATZMAN R., PRICE D., STADLAN E.M. — Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Sciences Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34 (7), 939-944.
- OKEN B.S., STORZBACH D.M., KAYE J.A. — The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 1998, 55 (11), 1 409-1 415.
- OUSSET J.-P. — Manifestations cognitives de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 1 890-1 897.
- RICHARDS S.S., HENDRIE H.C. — Diagnosis, management and treatment of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 789-798.
- ROGERS S.L., FARLOW M.R., DOODY R.S., MOHS R., FRIEDHOFF L.T. — Double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 1998, 50, 136-145.
- ROSEN W.G., MOHS R.C., DAVIS K.L. — A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, 1984, 141 (11), 1 356-1 364.
- SANO M., ERNESTO C., THOMAS R., KLAUBER M.R., SCHAFER K., GRUNDMAN F., WOODBURY P., GROWDON J., COTMAN C.W., PFEIFFER E., SCHNEIDER L.S., THAL L.J. — A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both, as treatment for Alzheimer's disease : the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1216-1222.
- SCHNEIDER L.S., POLLOCK V.E., LYNESS S.A. — A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1990, 38, 553-563.
- SCOTT L.J., GOA K.L. — Galantamine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 2000, 60, 1095-1122.
- SIMONSON W. — Promising agents for treating Alzheimer's disease. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1998, 55 (suppl. 2), S11-S16.
- SPENCER C.M., NOBLE S. — Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, 1998, 13 (5), 391-411.
- STEWART W.F., KAWAS C., CORRADA M., METTER E.J. — Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 1997, 48, 626-632.
- TOUCHON J., PORTET-TARODO F., RITCHIE K. — Troubles psycho-comportementaux de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.*, 1998, 48, 1898-1905.
- WILCOCK G.K., LILIENTHAL S., GAENS E., GALANTAMINE INTERNATIONAL 111 STUDY GROUP — Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease : multicentre randomised controlled trial. *BMJ*, 2000, 321, 1445-1452.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	826
<i>L'insomnie</i>	826
<i>Médicaments utilisés</i>	826
Présentation des hypnotiques	827
Mécanisme d'action des hypnotiques	828
Pharmacocinétique des hypnotiques	828
Critères de choix thérapeutique	828
<i>Selon le type d'insomnie</i>	828
<i>Selon le terrain</i>	829
Pathologies associées	829
Chez la personne âgée	829
Chez l'enfant	829
Chez la femme enceinte	830
Chez la femme allaitante	830
<i>Application de la réglementation</i>	830
Optimisation thérapeutique	830
<i>Optimisation posologique</i>	830
<i>Optimisation de l'administration</i>	830
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	831
Prévention des risques majeurs	831
Prévention des effets indésirables	831
<i>Conseils au patient</i>	833
CE QU'IL FAUT RETENIR	834
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	835
Références bibliographiques	836
Conseils de lecture	836

40

Traitement de l'insomnie

Denis Richard

*Praticien hospitalier, pharmacien,
chef de service pharmacie,
Centre hospitalier Henri-Laborit,
enseignant universitaire,
Poitiers, France*

Jean-Louis Senon

*Professeur des universités,
chef de service,
service universitaire de psychiatrie
et de psychologie médicale,
Centre hospitalier universitaire,
Poitiers, France*

GÉNÉRALITÉS

L'INSOMNIE

La clinique des troubles du sommeil a évolué ces dernières années. Devenue plus précise, elle permet une prise en charge codifiée qui ménage une part moindre à la chimiothérapie, la restreignant — du moins en théorie — à des indications ciblées. Les nombreux centres d'hypnologie (ou centres « veille-sommeil ») implantés dans plusieurs établissements de soins et accessibles pour l'exploration comme le traitement des troubles graves et invalidants du sommeil témoignent de cette mutation.

Les troubles du sommeil ne se limitent pas, évidemment, aux seules insomnies objet de ce chapitre. Hypersomnies et troubles du rythme circadien ne doivent pas être méconnus du fait de leur incidence sur la vie quotidienne (accidents de la circulation ou accidents du travail). Ils sont d'ailleurs parfois eux-mêmes induits par un mésusage des tranquillisants et des hypnotiques.

L'insomnie est un symptôme banal qui concerne entre 30 et 50 % de la population adulte des pays occidentaux, toutes formes confondues, et 10 à 20 % de cette population en ce qui concerne les formes les plus graves. Rarement isolée

(insomnie chronique primaire), elle survient volontiers dans le cadre d'une pathologie psychiatrique (dépression) ou somatique (dyspnée nocturne, maladie rhumatismale). Dans la pratique, une insomnie isolée est à ce point rare qu'il faut remettre en question sa réalité face à chaque patient insomniaque qui nie avoir des problèmes psychologiques, relationnels ou existentiels.

La tendance actuelle privilégie une définition de l'insomnie avant tout subjective. Elle caractérise un sommeil perçu par le patient comme difficile à obtenir, insuffisant, insatisfaisant ou non récupérateur. La durée objective du sommeil peut être normale ou peu abrégée et l'endormissement peut être rapide, mais on repère de façon récurrente une fragmentation excessive de la phase de sommeil.

Il est difficile d'établir une nosologie de l'insomnie car les causes comme les mécanismes de cette affection sont toujours méconnus. La classification internationale des troubles du sommeil distingue trois formes d'insomnie intrinsèque (dont la cause a pour origine l'organisme) et douze formes d'insomnie extrinsèque (dont la cause est extérieure à l'organisme), sans même évoquer les insomnies d'origine neurologique, psychiatrique ou somatique. Elle est d'une extraordinaire complexité pour le clinicien. La classification du DSM-IV est plus pratique. Toutefois, nous proposons ici une classification schématique, ayant avant tout une valeur pédagogique (tableau 40.1).

Tableau 40.1. Classification simplifiée des insomnies.

Types d'insomnie	Catégories cliniques	Origines et signes cliniques	Orientations générales du traitement
Insomnies occasionnelles ou situationnelles		Accumulation d'événements stressants	Prescription d'hypnotiques (ou de tranquillisants) pour une durée limitée (< 4 semaines)
Insomnies chroniques	Insomnies psychophysiologiques	État de tension musculaire et psychologique Conditionnement négatif au sommeil	Relaxation Biofeedback Thérapies comportementales
	Insomnies organiques	Insuffisance cardiaque ou respiratoire Douleurs chroniques	Traitement symptomatique
		Impatience des membres inférieurs	Traitement spécialisé Recours à un centre veille-sommeil
		Myoclonies nocturnes	Recours à un centre veille-sommeil
		Apnées du sommeil	Traitement spécialisé Recours à un centre veille-sommeil
Insomnies pharmacologiques	Insomnies médicamenteuses	Consommation régulière de tranquillisants ou d'hypnotiques	Sevrage médicamenteux très progressif et médicalisé
	Insomnies « rebond »	Arrêt brutal d'un traitement tranquillisant ou hypnotique	Sevrage très progressif et médicalisé

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Avant tout, il importe de souligner que la prescription d'hypnotiques ne peut constituer en toute situation une réponse adaptée. Le recours à d'autres médicaments peut s'avérer plus pertinent, ainsi que la mise en œuvre d'autres stratégies thérapeutiques que la chimiothérapie (psychothérapie, etc.). Il n'y a pas lieu d'utiliser aujourd'hui des produits dont l'index thérapeutique est aussi faible que les barbituri-

ques ou l'hydrate de choral. Par conséquent, nous avons pris ici le parti de n'évoquer ces médicaments que dans la présentation générale, pour information, sans les développer par ailleurs (le lecteur trouvera toutefois mention des barbituriques dans d'autres chapitres où ils sont toujours d'actualité comme le traitement de l'épilepsie).

Les principaux hypnotiques commercialisés sont présentés dans le tableau 40.2.

Tableau 40.2. Principaux hypnotiques utilisés dans le traitement de l'insomnie.

Familles	DCI	Spécialités	Présentations
benzodiazépines	estazolam	<i>Nuctalon</i>	Comprimé sécable 2 mg
	flunitrazépam	<i>Rohypnol</i>	Comprimé sécable 1 mg
	loprazolam	<i>Havlane</i>	Comprimé sécable 1 mg
	lormétazépam	<i>Noctamide</i>	Comprimé sécable 1 et 2 mg
	nitrazépam	<i>Mogadon</i>	Comprimé sécable 5 mg
	témazépam	<i>Normison</i>	Capsule 10 et 20 mg
imidazopyridines	zolpidem	<i>Stilnox</i>	Comprimé sécable 10 mg
cyclopyrrolones	zopiclone	<i>Imovane</i>	Comprimé sécable 7,5 mg
antihistaminiques	alimémazine	<i>Théralène</i>	Comprimé 5 mg, gouttes et sirop
	doxylamine	<i>Donormyl</i>	Comprimé sécable 15 mg effervescent ou non
	niaprazine	<i>Nopron Enfants</i>	Sirop
	prométhazine	<i>Phénergan</i>	Comprimé 25 mg
associations	acéprométazine + méprobamate	<i>Mépronizine</i>	Comprimé sécable
	acéprométazine + acépromazine + clorazépate	<i>Noctran</i>	Comprimé sécable

Présentation des hypnotiques

► Barbituriques

Le squelette chimique commun à tous les barbituriques est l'acide barbiturique, synthétisé par le chimiste allemand Adolf von Baeyer en 1864 à partir du noyau malonylurée. Dès 1882, Conrad et Guthzeit isolèrent l'un de ses sels, le barbitol, mais ce n'est qu'en 1903 qu'Emil Fischer et J. von Mehring en découvrirent les propriétés hypnotiques (*Véronal*).

Ce médicament constitua le chef de file d'une famille de molécules nombreuses dont, notamment, le phénobarbital (*Gardénal*) indiqué aujourd'hui dans la prévention des crises d'épilepsie, etc.

La prescription médicale de barbituriques n'a désormais plus raison d'être, exception faite en neurologie pour le phénobarbital dans certaines formes d'épilepsie et en anesthésiologie où l'on administre par voie IV des barbituriques d'action ultrarapide pour endormir les patients avant une intervention. Utilisés de façon prolongée en hypnologie, les barbituriques induisent rapidement une toxicomanie et ont un index thérapeutique extrêmement réduit (la dose potentiellement mortelle est seulement deux à trois fois supérieure à la dose thérapeutique). Le médecin doit recourir à des produits respectant l'architecture du sommeil et mieux tolérés comme les benzodiazépines ou leurs analogues.

► Chloral

Synthétisé par le chimiste allemand von Liebig en 1832, le chloral donna lieu au XIX^e siècle à un usage toxicomane, proche de celui induit par les barbituriques.

Le chloral est actif comme hypnotique à des doses comprises entre 0,5 et 1 gramme chez l'adulte, mais perd rapi-

dement son efficacité. Il a été conseillé pour traiter les insomnies des sujets âgés déments, mais son administration expose à un important rebond d'insomnie dès que le traitement est suspendu. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

Par ailleurs, l'usage du chloral est fortement irritant pour la muqueuse digestive. Il induit, au plan neurologique, une ébriété accompagnée de migraine, de troubles de la marche, parfois d'une excitation paradoxale, de confusion mentale voire d'hallucinations chez le sujet âgé. L'intoxication aiguë évoque celle réalisée par les barbituriques. Elle s'accompagne de signes hépatiques et digestifs aggravés allant jusqu'à la nécrose gastrique. Des décès par arythmie cardiaque ont été rapportés. De plus, le potentiel cancérigène du chloral sur modèle murin (tumeurs hépatiques) est démontré.

► Benzodiazépines

Voir chapitre 41, « Traitement de l'anxiété », p. 840

► Analogues pharmacologiques des benzodiazépines

Les cyclopyrrolones sont représentées par la zopiclone (*Imovane*) et les imidazopyridines par le zolpidem (*Stilnox*). Ces deux familles sont proches de celle des benzodiazépines, du moins quant à leur mécanisme d'action et leur profil pharmacologique. Ces médicaments plus récents respectent mieux l'architecture physiologique du sommeil, comme l'attestent les études hypnographiques. Elles sont également relativement mieux tolérées : moins d'effets rebond, réveil plus agréable, etc. Pour autant, il convient de toujours demeurer prudent, leur prescription n'étant en rien anodine.

► Divers

D'autres composés sont indiqués dans le traitement des troubles du sommeil, notamment des antihistaminiques H1. On peut citer la niaprazine (*Nopron*), actuellement indiquée dans le traitement des insomnies occasionnelles de l'enfant (noyau pipérazine), la doxylamine (*Donormyl*, *Méréprine*), la prométhazine (*Phénergan*) ou l'alimémazine (*Théralène*). Certains sont associés à d'autres produits, tels l'acéprométazine, associée à une phénothiazine neuroleptique (acépromazine) et à une benzodiazépine dans *Noctran* ou associée à un carbamate anxiolytique (voir chapitre 41 « Traitement de l'anxiété », p. 837) dans *Mépronizine*.

Mécanisme d'action des hypnotiques

Le mécanisme de l'action hypnotique des benzodiazépines comme celui de leurs analogues (et comme celui des barbituriques) s'explique par une action sur la transmission GABAergique, comme évoqué au chapitre 41 sur le traitement de l'anxiété. Les manifestations latérales de somnolence, d'apathie et de ralentissement des réflexes observées chez les usagers d'anxiolytique trouvent leur pleine expression dans l'indication spécifique des insomnies.

Les composés les plus récents (zopiclone, zolpidem) ont toutefois une action plus spécifique sur certains récepteurs aux benzodiazépines (récepteurs de type I), ce qui expliquerait la moindre incidence de leurs effets indésirables et leur meilleure maniabilité.

Pharmacocinétique des hypnotiques

► Benzodiazépines

Voir chapitre 41, « Traitement de l'anxiété », p. 842

► Analogues des benzodiazépines

Les cyclopyrrolones (zopiclone, *Imovane*) et les imidazopyridines (zolpidem, *Stilnox*, *Ivadal*) s'administrent *per os*, avec une résorption satisfaisante, non influencée par les aliments. Ces hypnotiques doivent être administrés immédiatement avant le coucher car leur délai d'action n'est que de 10 à 15 min. Le pic plasmatique est atteint en environ 1 heure pour la zopiclone et 1,8 heure pour le zolpidem. Les deux groupes de médicaments subissent oxydation, desméthylation et hydroxylation. Leur métabolisation est importante (le zolpidem est totalement résorbé, mais un effet de premier passage hépatique limite sa biodisponibilité à 70 % environ). Quatre à cinq pour cent seulement de la dose de zopiclone sont éliminés sous forme inchangée, la molécule mère étant, contrairement au zolpidem, transformée en un catabolite partiellement actif, son N-oxyde.

La zopiclone, comme son métabolite actif, a une demi-vie d'élimination variable, oscillant entre 3 et 6 heures, allant jusqu'à 8 heures chez l'insuffisant hépatique ou le sujet âgé. Le zolpidem a une demi-vie constamment plus brève, de l'ordre de 2,4 heures. Ces deux composés franchissent également la barrière fœto-placentaire et passent dans le lait.

Le tableau 40.3 présente les caractéristiques pharmacocinétiques des principaux hypnotiques.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Les hypnotiques prescrits en France aujourd'hui ont de nombreux points communs. Ils agissent comme les anxiolytiques sur le récepteur au GABA. Leur résorption après administration orale est rapide et ils sont rapidement éliminés. La différence essentielle avec les benzodiazépines évoquées au chapitre « Traitement de l'anxiété » réside dans la cinétique de leur effet, permettant une action précoce (utile pour l'endormissement), intense (suffisante pour assurer le sommeil et non une simple anxiolyse) et brève (pour prévenir les effets indésirables diurnes).

Le traitement de l'insomnie doit intégrer des mesures d'hygiène de vie. Par exemple, nombre d'insomniaques sont de gros consommateurs de café. Il importe avant tout traitement de réduire ou de cesser cette consommation, et de ne pas consommer de café même si l'on a recours à des médicaments. La consommation de café semble perturber le délai d'action des benzodiazépines hypnotiques, en allongeant le temps mis à s'endormir, mais sans améliorer la capacité à mémoriser. Toutefois, les travaux en ce domaine demeurent sujets à controverse. Le traitement doit aussi intégrer une prise en compte étiologique des troubles : agir sur le bruit, la température, les conditions de travail (travail posté imposant des rythmes en contradiction avec les rythmes biologiques), le stress psychique.

SELON LE TYPE D'INSOMNIE

Un traitement spécifique de l'affection primaire est nécessaire le plus souvent dans les insomnies psychiatriques (dépression, psychose, etc.). Dans ce cas, des neuroleptiques ou des antidépresseurs, surtout s'ils ont une composante sédative importante (voir chapitre 42, « Traitement de la dépression », p. 859) peuvent agir à la fois sur l'affection psychiatrique et sur l'insomnie, mais ce n'est pas toujours le cas. Pour autant, certains antidépresseurs, connus comme stimulants, peuvent en revanche favoriser les insomnies. Il en va de même pour l'anxiété : des benzodiazépines administrées à très faible dose, dans une perspective simplement anxiolytique, peuvent suffire à réguler le sommeil.

Le traitement médicamenteux est privilégié dans les insomnies transitoires ou dans les insomnies d'origine somatique, dès lors que le traitement de la cause est impossible ou insuffisant. Les diverses formes d'insomnies intrinsèques relèvent de l'hygiène de vie, mais un traitement médicamenteux peut s'avérer nécessaire. Il faut alors prévenir le risque de survenue d'une dépendance (voir *infra*), en prescrivant un traitement discontinu. Les insomnies sévères ou organiques peuvent, elles, faire imposer un traitement quotidien.

Les hypnotiques ayant une demi-vie courte (zopiclone, zolpidem) sont recommandés dans le traitement des insomnies d'endormissement mais il faut proscrire leur utilisation à posologie plus élevée dans les insomnies de maintien, qui nécessitent le recours à un composé de demi-vie moyenne ou prolongée (lormétazépam, nitrazépam, estazolam) (voir tableau 40.3).

Tableau 40.3. Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux hypnotiques.

DCI	Spécialités	Affinités	T max (h)	Demi-vies d'élimination (h)	Principaux métabolites actifs	Demi-vies d'élimination des métabolites actifs (h)
Benzodiazépines hypnotiques ayant une demi-vie moyenne et prolongée						
estazolam	<i>Nuctalon</i>		1 à 1,5	10 à 30	nombreux	
flunitrazépam	<i>Rohypnol</i>	++++	1 à 1,5	15 à 30	norflunitrazépam	20 à 40
loprazolam	<i>Havlane</i>	+++	1 à 4	8 à 10	0	
lormétazépam	<i>Noctamide</i>	++++	1 à 1,5	10 à 12	0	
nitrazépam	<i>Mogadon</i>	+++	1 à 2	18 à 30	0	
témazépam	<i>Normison</i>	++++	0,75 à 4	5 à 8	oxazépam (5 %)	4 à 15
Hypnotiques non benzodiazépiniques						
zolpidem	<i>Stilnox</i>		0,5 à 3,5	2 à 10	0	
zopiclone	<i>Imovane</i>		1 à 3,5	5 à 8	N-oxyde	4,5

SELON LE TERRAIN

Pathologies associées

Insuffisance respiratoire. — Les benzodiazépines doivent être administrées avec prudence ou, souvent, totalement évitées, chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire sévère en raison du risque d'apnées. On privilégie alors le recours à des antihistaminiques ou à des produits type zolpidem (*Stilnox*) ou zopiclone (*Imovane*), mieux tolérés. Pour autant, un syndrome d'apnée du sommeil installé constitue une contre-indication absolue à l'utilisation des hypnotiques benzodiazépiniques et des composés apparentés.

Insuffisance hépatique. — La demi-vie de la zopiclone (*Imovane*) sera augmentée, allant jusqu'à 9 heures ; le temps requis pour obtenir le pic plasmatique sera aussi allongé. En conséquence, une posologie limitée à 3,75 mg/j (demi-dose) sera alors préconisée. (Voir chapitre 41 « Traitement de l'anxiété » pour les benzodiazépines, p. 849).

Il en va de même pour le zolpidem (*Stilnox*), pour lequel la demi-vie pourra atteindre alors près de 10 heures. Il est donc souvent suffisant de limiter l'administration à 5 mg/j en ce cas.

Une insuffisance hépatique sévère constitue une contre-indication absolue à l'administration de ces deux produits comme à celle des benzodiazépines.

Insuffisance rénale. — Elle impose d'adapter la posologie de la zopiclone (*Imovane*), sans excéder un comprimé par jour (voir chapitre 41, « Traitement de l'anxiété » pour les benzodiazépines, p. 848).

Myasthénie. — Cette affection représente une contre-indication relative à l'emploi de benzodiazépines apparentées comme des benzodiazépines elles-mêmes. Dans ce cadre, ces produits ne seront administrés qu'exceptionnellement et sous surveillance médicale accrue.

Glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire.

— Ce type de pathologie constitue bien sûr une contre-indication à l'emploi d'antihistaminiques en raison de leur composante anticholinergique.

Chez la personne âgée

La posologie d'un traitement hypnotique doit être systématiquement réduite chez la personne âgée, pour prévenir tout risque de confusion mentale, d'effets sédatifs résiduels (risque de chute avec fracture du col) ou d'hypotension artérielle (voir chapitre 41, « Traitement de l'anxiété » sur les benzodiazépines, p. 848).

D'une façon plus spécifique, la biodisponibilité de la zopiclone (*Imovane*) est augmentée, passant d'environ 80 % chez le sujet jeune à plus de 90 % chez celui de plus de 75 ans. Son catabolisme est, en revanche, fortement réduit et l'élimination sous forme inchangée domine. La demi-vie augmente aussi sensiblement, passant de 3-6 heures à 8 heures ou plus. Mais le produit ne semble pas pour autant s'accumuler après administration répétée.

Le volume de distribution du zolpidem (*Stilnox*) est réduit avec, en corollaire, augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie.

Chez l'enfant

Le recours à des hypnotiques doit être absolument proscrit chez l'enfant, en dehors des troubles du sommeil s'intégrant dans un tableau psychopathologique avéré et en dehors du cas particulier que représentent les parasomnies. La médication familiale est pourtant fréquente dans ce domaine (benzodiazépines et niaprazine, *Nopron*) et n'améliore guère la symptomatologie, en étant pour autant responsable d'une somnolence diurne et d'une fatigue chronique. La prise en charge des insomnies du nourrisson et de l'enfant passe avant tout par le respect de règles élémentaires d'hygiène (environnement serein, respect de la

typologie veille-sommeil, prise en charge psychologique de l'enfant mais souvent aussi de la famille).

Dans le cas où la prescription est jugée incontournable, elle doit recourir à des médicaments dont l'AMM autorise l'administration à l'enfant de moins de 15 ans (*Nopron*, *Théralène*, *Nuctalon*, *Mogadon*).

Chez la femme enceinte

À côté de la problématique propre aux benzodiazépines (voir chapitre 41, « Traitement de l'anxiété », p. 849) — qui concerne bien sûr aussi les composés apparentés —, il faut souligner l'incidence possible sur la grossesse des médicaments ayant une composante anticholinergique, même si les incidents demeurent rares : distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, tachycardie, troubles neurologiques. La grossesse constitue donc une contre-indication relative (premier trimestre, notamment) à l'utilisation des antihistaminiques dans le traitement des troubles du sommeil.

Chez la femme allaitante

L'administration d'hypnotiques, tous éliminés partiellement dans le lait, peut entraîner une sédation importante du nourrisson, mettant en jeu la qualité des relations précoces dans la dyade mère-enfant ou, au contraire, une excitation paradoxale. Plus encore, elle détermine un risque important d'apnée du sommeil, y compris avec les antihistaminiques.

APPLICATION DE LA RÉGLEMENTATION

La référence médicale opposable (RMO) du 14 novembre 1998 régit, en France, la prescription des hypnotiques et des anxiolytiques.

Concernant les hypnotiques :

« La prescription des hypnotiques et anxiolytiques doit reposer sur une analyse soignée de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement.

Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.

Il n'y a pas lieu de prescrire des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 2 à 4 semaines (2 semaines pour le triazolam).

Il n'y a pas lieu de prescrire un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées. »

Depuis la publication de l'arrêté du 1^{er} février 2001, la prescription des spécialités à base de flunitrazépam (*Rohypnol*) est limitée à deux semaines (comme l'était celle du triazolam, *Halcion retiré du marché en 2005*) mais avec obligation de fractionner en périodes de sept jours. De plus, la prescription du *Rohypnol* et de ses génériques est soumise aux mêmes dispositions réglementaires que celle des stupéfiants, de façon à éviter le détournement de ce produit par les toxicomanes et les conséquences graves d'une consommation abusive : perte de contrôle, excitation, désinhibition, amnésie, dépression respiratoire notamment lors d'une association à des morphiniques (héroïne) ou à de la buprénorphine (*Subutex*, *Buprénorphine Arrow*).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Le médicament représente le traitement le plus banalement utilisé contre les diverses formes d'insomnie. S'il possède de nombreux avantages, il n'en a pas moins également des inconvénients.

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

La durée de l'action hypnotique est proportionnelle à la dose : la demi-vie ne peut seule être prise en compte. La variabilité interindividuelle explique qu'il faille adapter de façon rigoureuse la posologie à chaque situation en commençant systématiquement par la dose la plus faible et en n'augmentant que selon les paliers les plus restreints.

Il faut absolument n'administrer que la posologie minimum efficace et réduire systématiquement la dose par deux chez le sujet âgé. Les posologies moyennes des hypnotiques sont présentées dans le tableau 40.4.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Les hypnotiques doivent s'administrer juste avant le coucher pour prévenir tout risque de chute (personnes âgées, notamment).

L'injection IV (lente ou perfusion) ou IM représente la modalité d'utilisation en urgence des anxiolytiques (*Tranxène*, *Valium*) — ou des benzodiazépines prescrites en anesthésiologie (*Hypnovel*, *Narcozep*) —, car l'action se développe en quelques minutes. Ce mode d'administration n'a aucun intérêt dans le traitement de l'insomnie.

NB : L'injection constitue un mode d'administration fréquent chez les personnes toxicomanes qui peuvent écraser des comprimés (*Rohypnol*, notamment) et s'injecter le filtrat (risque important d'embolie par « poussières », reliquats d'excipient et micro-agglomérats, ainsi que risque de dépression respiratoire également important si elles associent héroïne, méthadone, buprénorphine ou autres opiacés à des benzodiazépines).

Tableau 40.4. Posologies moyennes et nombre de prises des hypnotiques.

Familles	DCI	Spécialités	Posologies moyennes adulte (mg/j)
benzodiazépines	estazolam	<i>Nuctalon</i>	1 à 2
	flunitrazépam	<i>Rohypnol</i>	0,5 à 1
	loprazolam	<i>Havlane</i>	0,5 à 1
	lormétazépam	<i>Noctamide</i>	0,5 à 2
	nitrazépam	<i>Mogadon</i>	2,5 à 10
	témazépam	<i>Normison</i>	10 à 20
imidazopyridines	zolpidem	<i>Stilnox</i>	10 à 20
cyclopyrrolones	zopiclone	<i>Imovane</i>	7,5
antihistaminiques	alimémazine	<i>Théralène</i>	5 à 20
	doxylamine	<i>Donormyl</i>	7,5 à 15
	niaprazine	<i>Nopron Enfants</i>	1 à 2 mg/kg
	prométhazine	<i>Phénergan</i>	25 à 50
associations	acéprométazine + méprobamate	<i>Mépronizine</i>	1/2 à 2 cp.
	acéprométazine + acépromazine + clorazépate	<i>Noctran</i>	1/2 à 2 cp.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Voir tableau 40.5.

► Interactions médicamenteuses à proscrire

Les interactions médicamenteuses présentées dans le tableau 40.6 se limitent à un niveau « association déconseillée ». Aucune interaction de niveau « contre-indication » n'est décrite pour les hypnotiques.

L'usage d'alcool majore les effets sédatifs et amnésiants de tous les hypnotiques, y compris des antihistaminiques. Il faut donc proscrire l'usage de boissons alcoolisées dans le contexte de leur administration. Il semble cependant que les réactions soient variables selon les produits, plus sensibles avec des produits d'action rapide comme le triazolam (*Halcion retiré du marché en 2005*), et limitées avec le zolpidem (*Stilnox*) ou la zopiclone (*Imovane*).

Prévention des effets indésirables

« La marge thérapeutique des benzodiazépines hypnotiques est faible », soulignait le pharmacologue Alain Puech (1992), notion paradoxale mais qui doit demeurer vivace à l'esprit. Il est en effet difficile de revendiquer une action à la fois rapide et intense par effet de pic et

d'espérer simultanément l'absence de toute action non hypnotique lors du pic (amnésie, confusion mentale, troubles du comportement, modifications de l'hypno-gramme, etc.). Ces effets ne sont toutefois observables que si le patient est réveillé à un moment coïncidant ou presque avec le pic plasmatique. Le tableau 40.7 présente la comparaison des principaux effets indésirables par classe d'hypnotiques.

Les effets indésirables des benzodiazépines hypnotiques sont qualitativement analogues à ceux envisagés pour les benzodiazépines anxiolytiques (p. 851). On a aussi décrit, de façon identique au plan qualitatif, des effets similaires pour les cyclopyrrolones ou les imidazopyridines (mieux tolérées cependant au niveau de la fonction ventilatoire) et quelques-unes plus spécifiques d'un composé précis (par exemple, amertume et sécheresse buccale avec la zopiclone). Des comportements paradoxaux ont été observés, associant, une demi-heure environ après la prise du produit, hallucinations et troubles visuels, précédant une phase de sommeil profond avec amnésie au réveil. Si les structures chimiques sont différentes, les paramètres cinétiques sont proches. Ces effets pourraient être corrélés à la rapidité de l'élévation des concentrations sériques. Il en va de même des effets sur la mémoire.

Il faut cependant souligner ici certains aspects plus spécifiques : effets résiduels, risque de dépendance, interactions avec l'alcool, insomnie de rebond.

► Effets résiduels

Voir chapitre 41, « Traitement de l'anxiété », p. 851

Tableau 40.5. Contre-indications des hypnotiques.

	CI absolues	CI relatives
benzodiazépines	Hypersensibilité à l'un des composants Insuffisance hépatique sévère Insuffisance respiratoire sévère Syndrome d'apnée du sommeil Enfants < 15 ans (flunitrazépam, triazolam)	Myasthénie Allaitement Enfants < 15 ans (témazépam, lormétazépam)
benzodiazépines apparentées : zopiclone, zolpidem	Hypersensibilité à l'un des composants Insuffisance hépatique sévère Insuffisance respiratoire sévère Syndrome d'apnée du sommeil	Myasthénie Enfants de moins de 15 ans Allaitement
prométhazine (<i>Phénergan</i>) alimémazine (<i>Théralène</i>) acépromazine et acétopromazine (<i>Mépronizine, Noctran</i>)	Hypersensibilité Enfant de moins de 6 ans Troubles uréthro-prostatiques Risque de glaucome par fermeture de l'angle Antécédents d'agranulocytose aux phénothiazines	Grossesse et allaitement
doxylamine (<i>Donormyl</i>)	Enfant de moins de 6 ans Troubles uréthro-prostatiques Risque de glaucome par fermeture de l'angle	
niaprazine (<i>Nopron</i>)	Hypersensibilité	

Tableau 40.6. Interactions médicamenteuses de niveau « association déconseillée » des hypnotiques.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
– benzodiazépines hypnotiques et apparentés (zopiclone, zolpidem) – antihistaminiques H1 sédatifs (acéprométazine, alimémazine, doxylamine, prométhazine)	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool lors d'un traitement par les benzodiazépines

Tableau 40.7. Comparaison des effets indésirables par classe d'hypnotiques.

	Benzodiazépines	Benzodiazépines apparentées	Antihistaminiques	Barbituriques
Efficacité	+++	+++	+ à ++	+++
Effets indésirables de pic (mémoire, troubles du comportement)	++ à +++	+ à ++	+	+++
Effets résiduels (à posologie adaptée)	±	±	++	±
Dépendance	+à ++	±	0	+++
Toxicité	±	±	±	+++
Index thérapeutique	+à ++	++	+	

► Insomnie de rebond

Rapportée dans 3 à 7 % des cas, elle survient davantage avec les produits hypnotiques qu'avec ceux simplement utilisés comme anxiolytiques. L'insomnie de rebond est conditionnée par la puissance du produit, une posologie élevée, un terrain favorable. Une demi-vie prolongée (supérieure à une journée) et une hypersensibilisation des récepteurs expliqueraient qu'elle s'observe volontiers chez le sujet âgé (risque de chute avec fracture du col du fémur) ou l'enfant jeune.

► Dépendance

La dépendance aux hypnotiques fut décrite dès le XIX^e siècle, avec les barbituriques et le chloral. Les barbituriques d'action rapide (pentobarbital, sécobarbital) peuvent donner lieu à une forte dépendance, qu'ils soient utilisés par voie orale ou IV (barbiturisme ou barbituromanie). Cette toxicomanie est caractérisée par une importante réduction de l'activité intellectuelle, une irritabilité, une agressivité et des troubles de la personnalité proches de ceux décrits

dans l'alcoolisme. Les réactions du sujet sont liées au contexte de l'usage. Le sevrage brutal expose à des risques psychiques (anxiété, attaques de panique, état confusionnel, bouffées délirantes) mais surtout somatiques graves. Des décès ont été décrits. La prudence impose, dans tous les cas, de réaliser un sevrage progressif. L'arrêté du 2 septembre 1988 a largement limité l'usage abusif de barbituriques en restreignant de façon drastique les possibilités de prescription.

Les risques et signes de dépendance aux benzodiazépines hypnotiques ont été évoqués dans le chapitre « Traitement de l'anxiété ».

Les tests prédictifs de dépendance, sur modèle animal, se sont révélés négatifs pour le zolpidem (*Stilnox*) ou la zopiclone (*Imovane*). Néanmoins, une grande prudence s'impose lors de leur prescription car des dépendances ont été depuis décrites.

Les antihistaminiques quant à eux ne donnent pas lieu à des phénomènes de dépendance.

L'arrêté du 7 octobre 1991 limite la prescription de tous les hypnotiques à quatre semaines. La réglementation de certaines molécules est, de plus, soumise à des dispositions spécifiques : la prescription du flunitrazépam est ainsi limitée à deux semaines. De plus, il ne peut être délivré que pour une durée maximale de sept jours, dans les mêmes conditions que s'il s'agissait d'un stupéfiant (arrêté du 1^{er} février 2001). Les antihistaminiques ne sont pas visés par ces deux arrêtés. Dans tous les cas, le prescripteur est tenu de revoir le patient afin d'évaluer l'efficacité du traitement et peut, s'il le juge indispensable, reconduire la prescription.

CONSEILS AU PATIENT

Ce sont avant tout des conseils simples d'hygiène de vie afin de limiter au maximum le recours aux hypnotiques :

- proscrire tout excitant ou tout stimulant (veiller notamment à ne pas consommer de thé ou de café après 16 heures) ;
- limiter l'usage de boissons alcoolisées et, particulièrement, proscrire toute consommation d'alcool en soirée ;
- faire un repas très léger le soir ;
- mener une vie régulière, prendre les repas à heures stables, respecter un moment de détente en soirée ;
- reprendre une activité physique et sportive de préférence le matin ou en début d'après-midi, mais pas le soir avant l'heure du coucher ;
- respecter l'heure d'endormissement physiologique repérable par la sensation de fatigue, les bâillements, une attention en baisse, correspondant à une mise au repos des systèmes d'éveil, à une baisse des sécrétions hormonales et de la température centrale ;
- éviter de visionner des films violents ou stressants avant le coucher, ne pas prendre l'habitude de regarder la télévision au lit ;
- respecter un rituel d'endormissement : lecture, musique douce, câlins ;
- dormir dans une pièce fraîche ;
- dormir à l'abri du bruit.

En cas d'utilisation d'hypnotique :

- éviter de conduire et d'utiliser des machines ;
- leur arrêt doit toujours être progressif si la durée du traitement a dépassé une dizaine de jours.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Insomnie

La marge de sécurité des hypnotiques modernes est satisfaisante : elle ne doit cependant pas constituer un encouragement à utiliser une solution médicamenteuse durable à tout problème insomniaque.

Stratégie thérapeutique

Hygiène de vie, benzodiazépines, apparentés (zopiclone, zolpidem) ou antihistaminiques doivent être rigoureusement adaptés à chaque patient :

– **selon le type d'insomnie :**

- traitement spécifique de l'affection primaire dans les insomnies psychiatriques (dépression, psychose, etc.) : neuroleptiques ou antidépresseurs ;
- traitement médicamenteux hypnotique dans les insomnies transitoires ou dans les insomnies d'origine somatique, dès que le traitement étiologique est impossible ou insuffisant. Les diverses formes d'insomnies intrinsèques relèvent de l'hygiène de vie, mais un traitement médicamenteux peut s'avérer nécessaire. Il faut alors prévenir le risque de survenue d'une dépendance, en prescrivant un traitement discontinu. Les insomnies sévères ou organiques peuvent, quant à elles, faire imposer un traitement quotidien ;

– **selon le terrain :**

- insuffisance respiratoire : éviter les benzodiazépines et privilégier les antihistaminiques, zolpidem ou zopiclone ;
- insuffisances hépatique et rénale : adapter la posologie, si nécessaire ;

- myasthénie : contre-indication relative à l'emploi de benzodiazépines et apparentées ;
- glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire : contre-indication à l'emploi d'antihistaminiques en raison de leur composante anticholinergique ;
- personne âgée : la posologie d'un traitement hypnotique doit être systématiquement réduite chez la personne âgée, pour prévenir tout risque de confusion mentale, d'effets sédatifs résiduels ;
- enfant : la prise en charge des insomnies de l'enfant passe avant tout par le respect de règles élémentaires d'hygiène (environnement serein, respect de la typologie veille-sommeil, prise en charge psychologique de l'enfant mais souvent aussi de la famille). Dans le cas où la prescription est jugée incontournable, elle doit recourir à des médicaments dont l'AMM autorise l'administration à l'enfant de moins de 15 ans (*Nopron, Théralène, Nuctalon, Mogadon*) ;
- la grossesse constitue une contre-indication relative (premier trimestre, notamment) à l'utilisation des antihistaminiques dans le traitement des troubles du sommeil ;
- chez la femme allaitante, l'administration d'hypnotiques, tous éliminés partiellement dans le lait, peut entraîner une sédation importante du nourrisson.

Les principes de la RMO du 14 novembre 1998 doivent être parfaitement connus de façon à prévenir tout risque de dépendance au traitement. : pas d'association de deux hypnotiques, prescription d'hypnotiques limitée à 4 semaines (2 semaines pour le triazolam et le flunitrazépam).

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Un homme de 71 ans se plaint de troubles du sommeil d'installation récente lors d'une consultation auprès de son médecin généraliste. Sa femme, âgée de 70 ans, est atteinte par la maladie d'Alzheimer et a dû être placée dans une maison d'accueil spécialisée. Il s'est occupé d'elle avec attention et affection depuis maintenant presque trois ans mais ne pouvait plus faire face à des charges devenues bien trop lourdes.

Il précise à l'interrogatoire s'endormir relativement facilement, mais souffre de réveils en pleine nuit avec impossibilité de retrouver le sommeil, sauf parfois au petit matin. Son état de santé général n'a pas évolué récemment. Il souffre d'une dysurie induite par un adénome prostatique et d'une bronchite chronique occasionnée par un tabagisme important.

QUESTIONS

1. Quel type de traitement peut être prescrit dans ce cas ?

- a) Aucun.
- b) Un traitement hypnotique par barbituriques.
- c) Un traitement hypnotique par benzodiazépines ou équivalents.
- d) Un traitement antidépresseur.
- e) Une psychothérapie.

Le médecin a prescrit à ce patient un traitement associant du bromazépam (*Lexomil*, 1/4, 1/4 et 1/2 comprimé) et du zolpidem (*Stilnox*, 1 comprimé par jour) pour une durée de quatre semaines.

2. Quels sont les conseils donnés au patient avec cette ordonnance ?

Ce traitement semble insuffisant. Au bout d'un mois, le patient est toujours insomniaque. Il est extrêmement fatigué et rumine des préoccupations liées à la mort de sa femme qu'il juge imminente et à sa propre santé. Il mange peu et fume beaucoup.

3. Que peut inspirer cette évolution ?

Le médecin modifie le traitement. Il prescrit de la fluvoxamine (*Floxyfral*) à la posologie de 100 mg ainsi que du témazépam (*Normison*) à la posologie de 20 mg chaque soir, le tout sur une nouvelle période de quatre semaines. Au bout de dix jours, il est appelé par le service des urgences de l'hôpital général voisin qui lui apprend que le patient a été amené la nuit précédente pour chute ayant entraîné une fracture du col fémoral, dans un contexte général d'agressivité, d'agitation et de nervosité. Son état général s'est largement dégradé et le malade est très affaibli.

4. Cette chute et cette agressivité sont-elles liées au traitement de ce patient ?

5. Que peut-on proposer dans ce contexte ?

RÉPONSES

1. Ce type de prise en charge est toujours délicat. L'abstention de traitement médicamenteux peut être mal vécue par le patient. Elle peut pourtant constituer une première étape, sur quelques jours, si cette période est mise à profit pour sécuriser le patient, analyser ses problèmes et réfléchir avec lui aux solutions. Il est évident, dans ce cas, que ce patient est devenu insomniaque car il est inquiet pour sa femme qui est désormais éloignée de lui. Il vient de vouer à ses soins une période prolongée de son existence et se retrouve brutalement isolé et relativement désœuvré. Il ne peut plus « s'approprier » les soins à sa femme. Un travail psychologique peut être mis en place. Cette stratégie requiert du temps et n'est pas toujours possible.
2. Ce traitement associe la prescription d'un anxiolytique et d'un hypnotique. On peut se demander s'il n'est pas redondant et ce d'autant plus que les posologies sont celles destinées à un sujet plus jeune. Le médecin et le pharmacien doivent rappeler la nécessité de ne pas consommer d'alcool avec ces médicaments (risque d'altération de la vigilance, notamment en cas de conduite automobile). L'usage associé d'autres médicaments sédatifs (antihistaminiques par exemple) peut également potentialiser l'effet sédatif des benzodiazépines. Le patient sera prévenu des effets indésirables liés aux traitements : sensations ébrieuses, asthénie et hypotonie musculaire.
3. Cette évolution clinique évoque une composante dépressive expliquant probablement les troubles du sommeil. Dans ce cas, un traitement antidépresseur convenablement adapté permet généralement, à lui seul, de restaurer un sommeil de qualité.
4. Bien sûr, l'administration des benzodiazépines comme celles d'analogues, notamment dans le traitement de l'insomnie mais aussi dans celui de l'anxiété, détermine souvent une somnolence rémanente à l'origine d'accidents nombreux à la maison (chute de personnes âgées à l'occasion notamment d'un réveil nocturne pour uriner, ce qui s'est révélé être le cas pour ce patient prostatique) mais aussi d'accidents de la circulation et d'accidents sportifs (au ski en particulier). Des réactions paradoxales ne sont pas rares chez l'enfant ou la personne âgée, particulièrement dans un contexte de grande anxiété, ce qui est le cas chez ce patient. Il faut toujours y penser lors de la prescription de benzodiazépines chez le vieillard. La posologie prescrite ici est trop importante. Le zolpidem aurait dû être administré à moitié dose, tout comme le témazépam. La plus grande vigilance doit toujours accompagner la prescription de semblables médicaments chez la personne âgée.

5. Avant toute chose, le traitement doit viser à améliorer l'état général du patient. La composante dépressive sera traitée sans pour autant administrer trop de psychotropes afin qu'il puisse se réapproprier les bouleversements récemment survenus dans sa vie. Toute administration de benzodiazépines ou apparentés sera supprimée, du moins dans un premier

temps, et l'on évitera bien sûr de prescrire des neuroleptiques. Cette agitation passagère s'abolit spontanément dès que l'imprégnation par les benzodiazépines cesse.

On veillera à l'hydratation du patient, à son alimentation et une aide à domicile devra être prévue pour sa sortie de l'hôpital.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANONYME. — Dossier sommeil et pharmacologie des hypnotiques. *Lett. Pharmacol.*, 1992, vol.6 (3 et 4).

BILLIARD M. — *Le sommeil normal et pathologique*. Masson, Paris, 1999 (2^e éd.), 570 p.

PUECH A. — Éditorial. *Lett. Pharmacol.*, 1992, 6 (3), 59.

SENON J.-L., RICHARD D. — *Thérapeutique psychiatrique*, Hermann, Paris, 1995.

CONSEILS DE LECTURE

SOCIÉTÉ DE FORMATION THÉRAPEUTIQUE DU GÉNÉRALISTE AVEC LE PARTENARIAT MÉTHODOLOGIQUE DE L'HAS. — *Recommanda-*

tions pour la pratique clinique : prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, mai 2007.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	838
Physiopathologie	838
Approche psychanalytique	838
Approche comportementale	838
Approche biologique	838
Approche clinique	838
Médicaments utilisés	839
Benzodiazépines	840
Buspirone	844
Carbamates	846
Hydroxyzine	846
Antidépresseurs	846
β -bloquants	847
Critères de choix thérapeutique	847
<i>Selon le type d'anxiété</i>	847
<i>Selon le terrain</i>	848
<i>Application de la réglementation</i>	849
Optimisation thérapeutique	849
<i>Optimisation posologique</i>	849
<i>Optimisation de l'administration</i>	851
Choix de la voie d'administration	851
Incompatibilités physico-chimiques	851
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	851
Prévention des risques majeurs	851
Effets indésirables et prévention	851
Dépendance aux benzodiazépines	853
Tolérance aux benzodiazépines	854
<i>Conseils au patient</i>	855
CE QU'IL FAUT RETENIR	855
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	856
Références bibliographiques	857

41

Traitement de l'anxiété

Denis Richard

*Praticien hospitalier, pharmacien,
chef de service pharmacie,
Centre hospitalier Henri-Laborit,
enseignant universitaire,
Poitiers, France*

Jean-Louis Senon

*Professeur des universités,
chef de service, service universitaire
de psychiatrie et de psychologie médicale,
Centre hospitalier universitaire,
Poitiers, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

L'anxiété est une émotion éprouvée de façon banale par tout individu. Elle associe un sentiment de crainte, de mise en alerte et s'associe fréquemment à un cortège de symptômes neurovégétatifs : tension musculaire, tremblements, sensation de « fourmillements » dans les extrémités, douleurs abdominales, nausées, troubles du transit intestinal, sueurs, bouffées de chaleur, sensation d'intense oppression thoracique, dyspnée, palpitations cardiaques, tachycardie, sensation de la présence d'une « boule » dans la gorge, vertiges, polyurie, pollakiurie.

L'anxiété est, à l'état normal, un signal d'alarme destiné à permettre à l'individu de se préparer face à une menace extérieure identifiée.

Dans certains cas, la réaction anxieuse peut dépasser son objectif et s'inscrire dans une inadaptation par rapport à la situation la rendant pathologique. En ce cas, le comportement du sujet devient désordonné, incontrôlé, alors que, parallèlement, les signes neurovégétatifs prennent une ampleur parfois considérable, pouvant faire suspecter une pathologie somatique. Il est enfin fréquent que, loin de répondre à une situation vécue comme menaçante, la réaction anxieuse prenne naissance en l'absence de toute cause objective.

Approche psychanalytique

C'est en 1893 que le psychiatre Sigmund Freud conceptualisa le terme de névrose, qui désignait jusqu'alors toute affection nerveuse. Dans la théorie freudienne, les troubles névrotiques ont une origine intrapsychique et sont déclenchés à l'occasion de situations ravivant des conflits personnels issus de traumatismes vécus dans l'enfance. Une angoisse a donc pour rôle de protéger l'organisme d'une agression externe (la situation) mais aussi interne (le revécu d'un traumatisme enfoui dans l'inconscient). Lorsqu'elle excède ce rôle protecteur, d'autres mécanismes de défense alors mis en jeu engendrent une symptomatologie névrotique caractéristique. Selon les manifestations symptomatologiques, Freud distingua névrose d'angoisse, névrose hystérique, névrose phobique ou névrose obsessionnelle. Cette terminologie fut abandonnée au profit d'entités diagnostiques plus conformes au panorama sémiologique que propose le champ des troubles anxieux.

Approche comportementale

À côté du modèle psychanalytique, l'anxiété peut être envisagée sous un angle plus expérimental, qui en fait une réponse émotionnelle apprise, entretenue, que déclenchent des stimuli de l'environnement. Elle surgit dès que l'individu ne peut plus contenir sa réaction face à une situation qu'il vit comme anxiogène. Peu à peu, par conditionnement, cette réponse de l'organisme fait écho à des situations ou des

craintes de plus en plus vagues : le processus se généralise et peut même concerner des proches exposés à la même situation anxiogène mais qui, jusqu'alors, y faisaient face sans anxiété. Ce modèle théorique de l'anxiété explique l'intérêt – et l'efficacité – des protocoles thérapeutiques reposant sur des thérapies comportementales et/ou cognitives.

Approche biologique

Il est connu de longue date que certaines substances actives sur la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique exercent un effet anxiogène, alors que d'autres, au contraire, ayant une activité GABAergique, sont anxiolytiques (benzodiazépines, par exemple). On ignore encore quelles sont les dysrégulations neuronales à l'origine de l'anxiété, qui font intervenir, de plus, divers acides aminés excitateurs.

Approche clinique

Face aux difficultés à conceptualiser de façon formelle et univoque l'anxiété, il demeure donc opérant de privilégier une approche clinique, même s'il reste difficile d'établir une frontière précise entre l'anxiété normale et l'anxiété pathologique, puisque cette limite dépend à la fois de la situation et de l'individu. La clinique actuelle de l'anxiété en distingue plusieurs formes.

► Crise d'angoisse ou attaque de panique

Il s'agit d'un épisode parfaitement délimité dans le temps, survenant brutalement, atteignant son acmé en quelques minutes pour se résoudre en une demi-heure à une heure. La crise associe au moins quatre des symptômes suivants : hyperactivité neurovégétative (palpitations, tachycardie avec souvent douleur thoracique, hypersudation, tremblements, sécheresse buccale), troubles respiratoires et gastro-intestinaux (respiration difficile, sensation de « boule » dans la gorge, nausées, gêne abdominale), sensation d'étourdissement, déréalisation, peur de devenir fou ou de mourir. Par conséquent, des symptômes physiques, comportementaux et cognitifs coexistent, rendant le comportement du patient désorganisé, allant de l'agitation motrice à la prostration.

► Trouble panique (TP)

Individualisé à la suite des travaux du psychiatre américain Donald Klein en 1962, il s'agit d'attaques de panique récurrentes, spontanées, survenant en dehors de tout contexte de danger ou d'effort physique. Ces attaques s'associent souvent à de l'agoraphobie (peur d'être seul dans des lieux vastes entraînant un handicap lourd au double plan social et affectif).

Le TP se caractérise par une symptomatologie neurologique (céphalées, vertiges, syncopes et pseudo-crisés comitiales, paresthésies), des symptômes neurovégétatifs essentiellement gastro-intestinaux (douleurs épigastriques et abdominales, nausées et vomissements, diarrhées) et/ou cardiovasculaires (tachycardie, douleurs thoraciques). On en distingue deux formes : les attaques de panique à expression essentiellement neuromusculaire (c'est

la classique « tétanie normocalcémique », la « spasmodophilie » avec hyperventilation) et les formes associées à un prolapsus de la valve mitrale (le TP constitue en effet un facteur de risque pour cette affection).

Le TP survient surtout chez des jeunes femmes de 15 à 25 ans, sur fond de détresse : séparation récente, décès d'un proche, maladie, en association fréquente à une pathologie organique (ulcère gastro-duodénal, hypertension, pathologie coronarienne, etc.).

► Trouble anxieux généralisé (TAG)

Dans ce cas, les manifestations anxieuses persistent depuis au moins six mois avec sensation de tension interne, d'inquiétude permanente, d'appréhension sans objet précis. Le diagnostic doit associer au moins quatre des symptômes décrits dans l'attaque de panique. La symptomatologie est dominée par la fatigue, l'irritabilité, le manque de concentration, les insomnies, les myalgies, les palpitations, les tremblements, une hypersudation, des vertiges et des frissons.

Plus de 30 % des anxieux le sont du fait d'une maladie associée. L'anxiété peut ainsi constituer un motif de consultation révélant une pathologie somatique.

Le syndrome anxio-dépressif associe des douleurs diffuses, des troubles digestifs, cardiovasculaires, de l'asthénie, de l'anorexie avec amaigrissement, des troubles dermatologiques et de l'hypochondrie.

► Phobies spécifiques et sociales

Les phobies spécifiques sont centrées sur une situation ou un objet : peur de certains animaux, peur de la hauteur, des espaces clos, d'être blessé, de l'orage, des voitures ou de l'avion. Ce type de phobie survient avec une prévalence de 11 % dans la population générale et constitue la première des pathologies mentales chez la femme et la seconde chez l'homme. Les premières manifestations surviennent dans l'enfance ou l'adolescence.

Il peut également s'agir de peurs plus générales (phobies dites alors « sociales ») : crainte d'être humilié dans des situations exposées, peur de prendre la parole en public, peur de manger en public, peur d'être ridicule, peur de ne pas « être à la hauteur » (anxiété de performance). Légèrement moins répandues (prévalence de 3 à 10 % dans la population générale), les phobies sociales concernent autant les hommes que les femmes et sont fréquemment associées à un usage abusif d'alcool.

L'exposition à une situation phobique peut déclencher une attaque de panique. Le sujet phobique vit donc souvent dans la perpétuelle anxiété de se trouver dans une situation suscitant une réaction phobique (anxiété anticipatoire), même s'il est parfaitement conscient du caractère irrationnel de sa crainte. L'évitement de la situation est alors incontrôlable. Le patient peut chercher à limiter le trouble par les médicaments ou l'alcool.

► Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Ce syndrome très fréquent et invalidant associe une obsession à une ou des compulsions(s) :

- obsession : il s'agit d'une idée absurde ou déplacée faisant brutalement irruption dans le cours de la pensée, engendrant une crainte, un doute, un besoin d'ordre. Cette idéation est incessante, sournoise, douloureuse car le sujet déploie des efforts épuisants pour s'en débarrasser en vain ;
- compulsions : il s'agit d'actes délibérés visant à neutraliser les obsessions, qui, rapidement envahissent le quotidien du sujet (par exemple : rituels de vérification, de conjuration : folie du toucher et rituels de lavages, folie du doute et rituels de vérification, folie du scrupule et rumination, manies de contrôler ou d'amasser).

► Syndromes psychotraumatiques

Stress aigu. — Un événement survenant brutalement et sur lequel aucun contrôle n'est possible dans l'urgence de la situation peut entraîner un traumatisme psychique direct ou indirect (selon que le sujet est impliqué dans l'événement de façon active ou passive). Les symptômes apparaissent dans les heures ou les jours suivant l'expérience, avec avant tout angoisse intense, manifestations neurovégétatives importantes, expériences de dépersonnalisation ou de déréalisation, prostration, sidération émotionnelle ou, au contraire, excitation psychomotrice. La crise persiste de quelques jours à quelques semaines, période pendant laquelle la situation est constamment revécue en pensées, rêves, illusions ou flash-back.

Stress post-traumatique. — Le diagnostic ne peut être posé qu'après exposition à un événement indiscutablement traumatisant pour tout individu : catastrophe naturelle, guerre, agression violente, accident grave. Il s'impose face à la pérennisation de signes évocateurs d'une pathologie posttraumatique : syndrome de répétition (rêves nocturnes ou flash-back éveillés, avec sentiment de colère face à son impuissance, parfois sentiment de culpabilité), insomnies, crise d'angoisse, rumination mentale, hypervigilance constante et épuisante face aux stimuli de la vie courante, hyperactivité neurovégétative, évitement des situations susceptibles de favoriser la remémoration du traumatisme avec détachement à l'égard de nombreuses activités, émoussement affectif, voire repli sur soi et dépendance plus ou moins importante vis-à-vis de l'entourage, avec revendications de réparation ou de réhabilitation. Des comportements inverses sont parfois décrits, avec intérêt morbide pour tout ce qui, au contraire, vient rappeler l'événement. Un syndrome dépressif survient fréquemment, voire un comportement addictif à l'égard de psychotropes (alcool, notamment). Environ 25 à 50 % des sujets exposés à une situation particulièrement traumatisante souffriraient par la suite d'un stress posttraumatique. La survenue de cette pathologie et son pronostic dépendent largement de la vulnérabilité individuelle, biologique et psychosociale.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Deux grandes familles permettent d'envisager la presque totalité des médicaments tranquilisants prescrits aujourd'hui : celui des benzodiazépines et celui des

carbamates. Il faut adjoindre à ces deux familles diverses structures hétérogènes correspondant à des médicaments « isolés » au plan chimique : buspirone (*Buspar*), hydroxyzine (*Atarax*), étifoxine (*Stresam*), etc. (tableau 41.2). Pour autant, la chimiothérapie de l'anxiété repose également sur l'utilisation de divers groupes de médicaments, détaillés dans d'autres chapitres : antidépresseurs, neuroleptiques, β -bloquants.

Les avantages et les inconvénients des anxiolytiques sont présentés dans le tableau 41.3.

Benzodiazépines

► Propriétés

Les différentes activités pharmacologiques sont qualitativement identiques pour les benzodiazépines utilisées en thérapeutique, les différences entre elles n'étant en pratique que quantitatives mais suffisantes pour justifier pleinement la variabilité de leurs indications. L'homogénéité

Tableau 41.1. Prévalence des divers types de manifestations anxieuses.

Types de trouble anxieux (DSM-IV)	Prévalences vie entière en population générale (%)
Attaque de panique	3-6
Trouble panique	1,5-5
Anxiété généralisée	3-8
Agoraphobie	0,6-6
Phobies sociales	2-3
Stress posttraumatique	1-3

de ce profil s'explique par l'action dominante sur la transmission GABAergique. Il importe de conserver présentes à l'esprit les propriétés pharmacologiques de ces composés qui peuvent avoir : une action anxiolytique, une action sédatrice, un effet hypnotique, une activité myorelaxante, une activité anticonvulsivante, un effet amnésiant ou un effet orexigène.

Tableau 41.2. Principaux anxiolytiques commercialisés (hors génériques).

Familles	DCI	Noms commerciaux	Présentations (mg)
Voie orale			
benzodiazépines	alprazolam	<i>Xanax</i>	Comprimé sécable 0,25 et 0,5 mg
	bromazépam	<i>Lexomil</i>	Comprimé 6 mg quadrisécable
	clobazam	<i>Urbanyl</i>	Gélule 5 mg, comprimé 10 et 20 mg
	clorazépate	<i>Tranxène</i>	Gélule 5, 10, 20 mg
	clotiazépam	<i>Vérantran</i>	Comprimé 5 mg; comprimé sécable 10 mg
	diazépam	<i>Valium</i>	Comprimé 2, 5 et 10 mg; solution buvable
	loflazépate	<i>Victan</i>	Comprimé sécable 2 mg
	lorazépam	<i>Témesta</i>	Comprimé sécable 1 et 2,5 mg
	nordazépam	<i>Nordaz</i>	Comprimé sécable 7,5 mg; comprimé quadrisécable 15 mg
	oxazépam	<i>Séresta</i>	Comprimé 10 mg; comprimé sécable 50 mg
	prazépam	<i>Lysanxia</i>	Comprimé sécable 10 et 40 mg; gouttes
azaspirones	buspirone	<i>Buspar</i>	Comprimé sécable 10 mg
carbamates	méprobamate	<i>Équanil</i>	Comprimé 250 et 400 mg
		<i>Méprobamate Richard</i>	Comprimé sécable 200 mg
antihistaminiques	hydroxyzine	<i>Atarax</i>	Comprimé sécable 25 et 100 mg et sirop
divers	captodiame	<i>Covatine</i>	Comprimé 50 mg
	étifoxine	<i>Stresam</i>	Gélule 50 mg
Voie parentérale			
benzodiazépines	clorazépate	<i>Tranxène</i>	Amp. 20, 50 mg (100 mg pour hôpitaux) (IM, IV, perfusion)
	diazépam	<i>Valium</i>	Amp. 10 mg (IM, IV, perfusion)
carbamates	méprobamate	<i>Équanil IM</i>	Amp. 400 mg
antihistaminiques	hydroxyzine	<i>Atarax</i>	Amp. 100 mg (IM [IV possible chez l'adulte])

Tableau 41.3. Avantages et inconvénients des principaux anxiolytiques prescrits.

Anxiolytiques	Avantages	Inconvénients
benzodiazépines	– Action immédiate – Efficacité presque constante – Sédation (si recherchée)	– Sédation – Troubles mnésiques éventuels – Risque de dépendance
azapirones (buspirone, <i>Buspar</i>)	– Pas de dépendance – Pas de troubles mnésiques – Pas de sédation	– Délai d'action de plusieurs jours – Efficacité moins constante
carbamates (méprobamate, <i>Équanil</i>)	– Action immédiate – Efficacité presque constante – Sédation (si recherchée)	– Risque de dépendance – Sédation – Toxicité si tentative d'autolyse – Induction enzymatique
antihistaminiques (hydroxyzine, <i>Atarax</i>)	– Pas de dépendance – Sédation (si recherchée)	– Sédation – Efficacité moins constante

Action anxiolytique. — Elle diminue les manifestations anxieuses.

Action sédatif. — Elle limite les manifestations d'excitation psychomotrice.

Effet hypnotique. — Il ne se manifeste qu'à partir d'une certaine dose variable selon la puissance des composés. Il induit le sommeil et est mis à profit pour les composés indiqués dans le traitement des troubles du sommeil.

Activité myorelaxante. — Elle s'observe avec des posologies importantes, exception faite pour quelques composés plus spécifiques, dont le tétrazépam (*Myolastan*) qui n'est pas utilisé dans l'anxiété. Elle peut perturber les réflexes impliquant des motoneurones, ce qui explique les troubles de la coordination motrice (ataxie), le relâchement musculaire (mis à profit dans certaines indications des benzodiazépines relevant de l'anesthésiologie).

Activité anticonvulsivante. — Un déficit central de la transmission GABAergique se révèle souvent induire des crises d'épilepsie et les substances facilitant cette transmission s'avèrent donc manifester des propriétés anticonvulsivantes, faisant l'objet d'applications cliniques (ex : clobazam = *Urbanyl*).

Effet amnésiant. — C'est un effet indésirable se traduisant par de possibles pertes de mémoire.

Effet orexigène. — Peu important, il entraîne une augmentation de l'appétit.

L'action tranquillisante constitue la pierre d'achoppement de l'utilisation des benzodiazépines. Elles exercent au niveau de l'hypothalamus et du système limbique une activité desinhibitrice sur le comportement anxieux qui se traduit par la suppression des réponses émotionnelles psychiques comme somatiques (variations de la tension artérielle et du rythme cardiaque).

► Mécanisme d'action

Les benzodiazépines se fixent sur le complexe accepteur du GABA et potentialisent ainsi de façon plus ou moins spécifique la transmission GABAergique au niveau cen-

tral, médullaire et périphérique d'une façon proportionnelle à la teneur en GABA dans les neurones. Il s'agit d'un mécanisme de modulation dit « allostérique », par lequel le ligand induit une modification dans la conformation du récepteur, le rendant plus sensible à l'action du médiateur (ici le GABA).

Les benzodiazépines (comme les anxiolytiques d'ailleurs) augmentent ainsi la probabilité d'ouverture du canal chlorure, sans déclencher pour autant cette ouverture. Elles n'agissent donc pas directement mais sensibilisent à l'activité du GABA. C'est une notion importante qui explique que l'inhibition induite au niveau de la transmission GABAergique ne puisse donc être supérieure au maximum de l'inhibition physiologique, d'où l'extrême sûreté de l'utilisation de ces médicaments.

► Relations structure-activité

Le terme « azépine » désigne un cycle ayant sept sommets (« ep » est une contraction phonétique pour « hept ») dont deux sont occupés par un atome d'azote (d'où « di-az », deux azotes). Selon leur position, il sera possible de distinguer trois groupes de benzodiazépines (figure 41.2) :

- les 1,4-BZD, réalisant la structure la plus courante tel le clorazépate (*Tranxène*) ;
- les 1,5-BZD (exemple : le clobazam) ;
- les 2,3-BZD.

Le terme « benzo », quant à lui, désigne le cycle aromatique benzénique greffé sur le cycle azépine. Il n'est pas indispensable à l'activité : ainsi, un cycle aromatique type thiophène la préserve parfaitement (exemple : clotiazépam, *Vératran*). D'importantes modifications structurales peuvent être tolérées, modulant l'activité pharmacologique des divers dérivés.

• Substitutions affectant le cycle benzénique

L'absence de substitution ou une substitution sur les positions 6, 8 ou 9 du cycle diminuent considérablement l'activité. Tous les produits commercialisés sont substitués sur le carbone 7, l'électronégativité de ce substituant croissant avec l'activité de la molécule. Un radical nitro

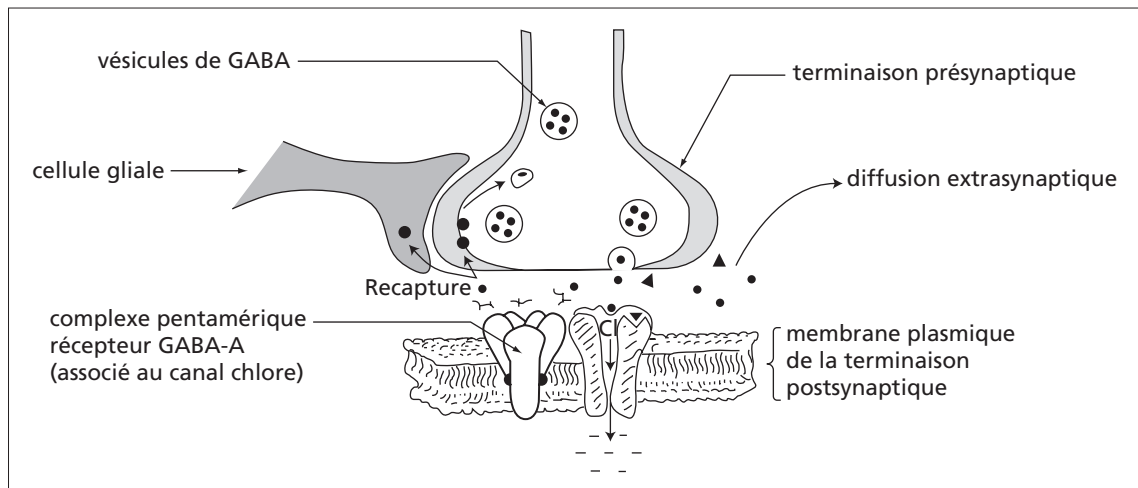


Figure 41.1. Synapse GABAergique et action des benzodiazépines.

(-NO₂) augmente considérablement l'activité de la molécule (effet hypnotique à faible dose : nitrazépam), alors qu'un atome de chlore ou de brome induit une activité moins importante. La molécule est alors seulement anxiolytique aux doses thérapeutiques.

• **Substitutions affectant le cycle diazépine**

- Substitutions sur l'azote 1 : l'alkylation, non constante, accroît l'activité dans la mesure où l'encombrement stérique n'est pas important (méthyle, éthyle, diamino-éthyle, cyclopropyle).
- Substitutions sur le carbone 2 : elles sont variables et non obligatoires : le chlordiazépoxyle porte un reste méthylamino et les benzodiazépines les plus anciennes un reste carboxylique.
- Substitutions sur la position 3 : généralement non substituée, cette position peut néanmoins être hydroxylée (rendue porteuse d'une fonction alcool OH : oxazépam, lorazépam, témazépam), carboxylée (rendue porteuse d'un reste acide organique -COOH) et alors salifiée (chlorazépate salifié en sels de potassium : chlorazépate dipotassique) ou estérifiée (loflazépate d'éthyle).
- Liaison éthylénique 4-5 : une liaison éthylénique est une liaison insaturée entre deux carbones (de type -C=C-). Sa réduction induit une importante diminution de l'activité.
- Adjonction d'un hétérocycle supplémentaire : cette cyclisation implique obligatoirement l'un des deux azotes. Le cycle ajouté est de type triazole ou imidazole. Les structures ainsi obtenues présentent des analogies stériques avec des bases puriques (hypoxanthine, inosine) expliquant certaines nuances d'effets.
- Substitutions sur la position en 5 : cette position porte un cycle benzénique ou un cycle isostère au benzène (cyclohexyl ou pyridyl dans le cas respectif du tétrazépam et du bromazépam) indispensable à l'activité. Ce cycle peut lui-même porter en position ortho un atome d'halogène augmentant la puissance de la molécule

(chlore dans le cas du lorazépam ou du clonazépam, fluor dans celui d'un hypnotique, le flunitrazépam).

► **Pharmacocinétique**

Les caractéristiques cinétiques des benzodiazépines présentent de nombreux points communs. Il s'agit de substances dont la résorption orale est satisfaisante, qui sont fortement catabolisées au niveau hépatique et éliminées par voie urinaire.

• **Absorption**

Les benzodiazépines sont, dans l'immense majorité des cas, administrées par voie orale. Leur résorption est alors presque totale, mais très variable quant à sa rapidité (tableau 41.4).

Tableau 41.4. Vitesse de résorption de quelques benzodiazépines anxiolytiques *per os*.

Résorption rapide (< 2 heures)	Résorption lente (> 2 heures)
alprazolam (<i>Xanax</i>) bromazépam (<i>Lexomil</i>) clorazépate (<i>Tranxène</i>) chlordiazépoxyle (<i>Librax</i>) diazépam (<i>Valium</i>) lorazépam (<i>Témesta</i>)	oxazépam (<i>Séresta</i>)

Les pics sériques sont obtenus entre 0,6 et 4 heures après l'administration. Ils sont déterminants pour le délai d'action du produit, car le passage du sang au cerveau est quant à lui rapide. La prise d'aliments, de modificateurs du pH gastro-intestinal ou d'anticholinergiques ainsi que l'âge ralentissent la résorption et retardent l'action. De plus, les antiacides ralentissent la décarboxylation gastrique du clorazépate en desméthylidiazépam, son catabolite qui, seul, peut gagner la circulation générale.

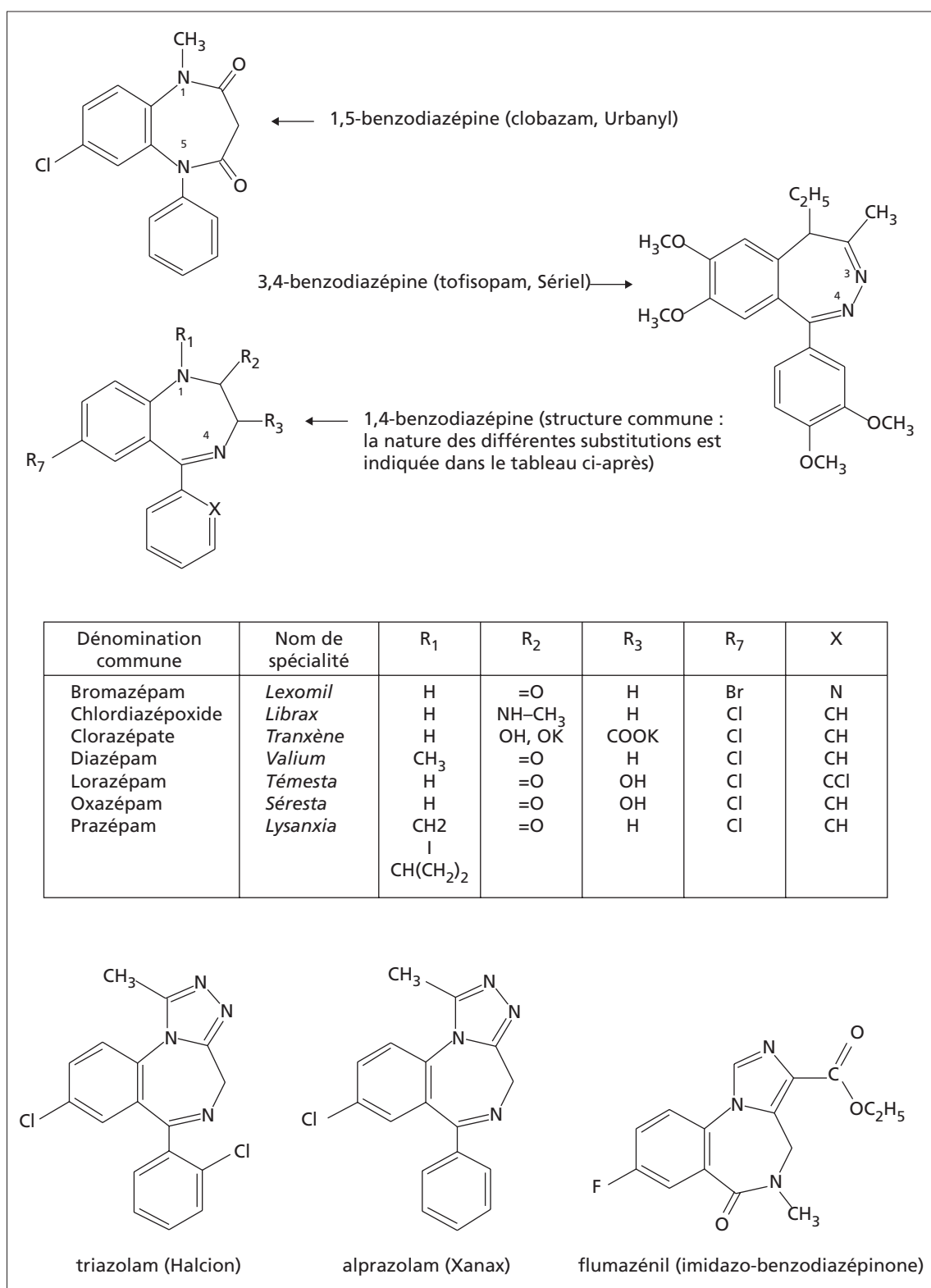


Figure 41.2. Structure des principales benzodiazépines.

• Distribution

La variation du degré de lipophilie des benzodiazépines explique des nuances d'activité. Le diazépam (*Valium*), le triazolam (*Halcion*, hypnotique), l'alprazolam (*Xanax*), extrêmement lipophiles, agissent plus vite que le lorazépam (*Témesta*) ou l'oxazépam (*Séresta*), moins lipophiles. Cette notion n'a que peu d'intérêt lorsque l'administration est orale, puisque, de toute façon, le facteur limitant demeure la résorption. Elle explique toutefois l'importance du volume de distribution, un paramètre sensiblement inversement proportionnel à la durée d'action des molécules. En effet, plus la molécule est lipophile, mieux elle se distribue dans les tissus périphériques lipidiques et plus brève est son action sur le système nerveux central. Après une dose unique, par exemple, le lorazépam (*Témesta*) a une action plus longue que celle du diazépam (*Valium*) car il est moins lipophile. La distribution des benzodiazépines se fait généralement en une phase, mais certains composés comme le flunitrazépam (*Rohypnol*, hypnotique) sont distribués en deux phases successives, l'une rapide, l'autre lente. Ce phénomène explique que l'on ne puisse systématiquement corréler durée d'action et demi-vie d'élimination.

La liaison aux protéines plasmatiques est généralement importante (supérieure à 90 %, essentiellement sur l'albumine) et semble peu modifiée lorsque les taux sériques augmentent ou lorsque la protéinémie diminue car le volume apparent de distribution est élevé. Il y a donc peu de risques d'interactions médicamenteuses significatives par compétition sur des sites de fixation spécifiques.

• Métabolisme

Le catabolisme des benzodiazépines, complexe, presque total, aboutit pour la plupart d'entre elles à un même catabolite final, l'oxazépam. Rien ne justifie donc la fréquente association de benzodiazépines ayant une cinétique analogue. En schématisant, ces composés subissent deux types successifs de transformations, dites de phase I (désalkylations, hydroxylations, etc.) et de phase II (conjugaison).

Le modèle type de catabolisme est le suivant :

- élimination des substituants du cycle diazépine ;
- hydroxylation en C3 ;
- conjugaison des catabolites hydroxylés, accroissant l'hydrosolubilité et donc l'élimination urinaire.

Quelques produits subissent des transformations plus spécifiques. C'est ainsi que les hétérocycles triazole ou imidazole sont également hydroxylés, que le clobazam (*Urbanyl*) est entièrement catabolisé avec production dominante de desméthylclobazam inactif ou encore que le nitrázépam (*Mogadon*, un hypnotique) est réduit et acétylé en position 7, avec une production de dérivés amino- et acétamido-inactifs, pour partie conjuguée avant élimination urinaire.

Les dérivés non conjugués, tous issus du foie, sont donc plus ou moins actifs pharmacologiquement. Certaines molécules font d'ailleurs figures de prodrogues, actives par le biais de leurs seuls catabolites. La conjugaison inactivatrice a lieu aussi bien dans le foie que dans d'autres tissus. Ces diverses étapes ont chacune leur cinétique propre, variable selon la nature de la réaction enzymatique

comme selon l'individu. Ceci explique l'extrême variabilité des paramètres cinétiques du groupe.

Le desméthyldiazépam et l'oxazépam apparaissent finalement comme les catabolites ultimes de la plupart des composés commercialisés (figure 41.3). La demi-vie prolongée du premier explique qu'il faille attendre deux ou trois semaines avant que ses concentrations plasmatiques ne soient à l'équilibre (elles peuvent être alors supérieures à celles de la benzodiazépine administrée). L'accumulation d'oxazépam pose moins de problèmes. Lorsque les molécules sont transformées en métabolites actifs à longue demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre est atteint tardivement. De plus, il y a risque d'élimination en cas de traitement prolongé (tableau 41.5).

Enfin, quelques composés subissant directement une conjugaison et ne livrant pas de catabolites actifs (lorazépam, *Témesta* ; oxazépam, *Séresta*) sont préférés en cas d'insuffisance hépatique.

La partition entre benzodiazépines à demi-vie d'élimination brève, semi-brève et prolongée n'a qu'un médiocre intérêt clinique, puisque la durée d'action pharmacologique ne peut être toujours corrélée à la présence effective de la molécule mère dans l'organisme.

Lors de l'administration de doses répétées à intervalles réguliers, il faut tenir compte de l'éventuelle cinétique du ou des métabolite(s). Lorsque l'élimination du (des) catabolite(s) constitue l'étape limitante du processus, c'est-à-dire lorsque sa (leur) demi-vie est supérieure à celle de la molécule mère, les concentrations sériques à l'équilibre sont en faveur du (des) métabolite(s). C'est ainsi que les concentrations de nordiazépam sont plus élevées après administration chronique de diazépam (*Valium*) sur trois jours, alors même que ses taux sont très faibles après administration unique.

L'élimination est presque totalement urinaire. La lipophilie des benzodiazépines explique également qu'elles franchissent la barrière placentaire et soient pour parties éliminées dans le lait maternel, avec des risques potentiels pour l'enfant allaité ou lors de l'accouchement.

Buspirone

La buspirone (*Buspar*) est une azaspirone : sa structure est donc radicalement différente de celle des benzodiazépines. Son mode d'action la distingue également des benzodiazépines car elle agit essentiellement sur les récepteurs sérotoninergiques, comme agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques. Elle exerce aussi une activité antagoniste D₂.

La buspirone développe aux doses thérapeutiques usuelles une action sédatrice beaucoup moins intense que celle des benzodiazépines, ce qui explique qu'elle soit en ce sens plus aisément prescrite aux conducteurs d'engin et automobilistes. Elle n'exerce aucune action myorelaxante ou anticonvulsivante, car elle est essentiellement sérotoninergique. La buspirone subit un effet de premier passage conséquent puisque 95 % de la dose est directement détruite. Sa biodisponibilité systémique est voisine de 1 à 5 % selon les sujets. Comme pour d'autres médicaments subissant un important effet de premier passage, la réplétion gastrique ne modifie que peu la résorption de la buspirone,

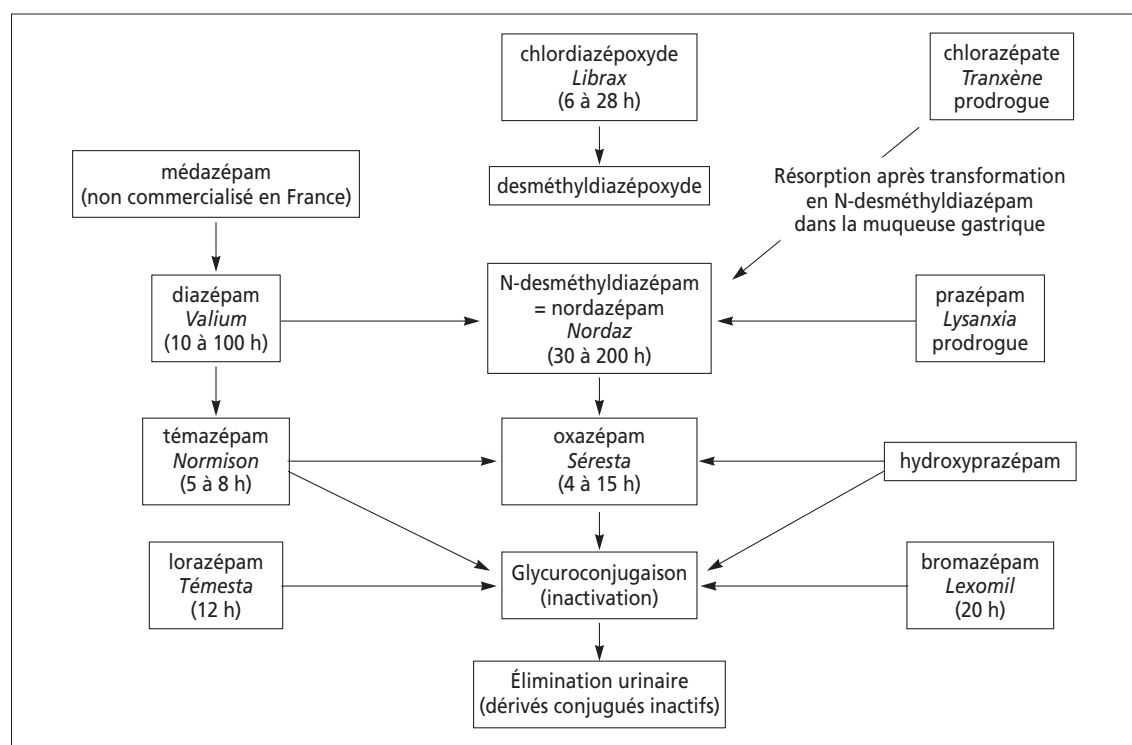


Figure 41.3. Transformations métaboliques hépatiques des principales benzodiazépines (demi-vies entre parenthèses).

Tableau 41.5. Propriétés des anxiolytiques.

DCI	Spécialités	Affinités	T max (h)	Demi-vies d'élimination	Principaux métabolites actifs	Demi-vies d'élimination des métabolites actifs (h)
Benzodiazépines ayant une demi-vie prolongée						
chlórdiazépoxycide	Librax	+	2 à 4	6 à 28	DMD et autres	30 à 200
clobazam	Urbanyl	+	1 à 4	18 à 20	desméthylclobazam	35 à 40
chlórázépate	Tranxène	++	0,5 à 4	Prodrogue (40 à 80)	DMD	30 à 200
DMD	Nordaz	+++	3	30 à 200	oxazépam	
diazépam	Valium	+++	0,5 à 1,5	20 à 100	DMD	30 à 200
loflazépate d'éthyle	Victan		1,5 à 3	Prodrogue	Nombreux	50 à 100
prazépam	Lysanxia		3 à 6	Prodrogue (40 à 80)	DMD	30 à 200
Benzodiazépines ayant une demi-vie intermédiaire ou courte						
alprazolam	Xanax	++++	1,6	10 à 15	dérivé hydroxy	10 à 15
bromazépam	Lexomil	+++	2 à 4	10 à 20	hydroxybromazépam	Éliminé rapidement
clotiazépam	Vétran	+++	0,5 à 15	7 à 7	Nombreux	3 à 5
lorazépam	Témesta	++++	1,5 à 4	10 à 20		
oxazépam	Séresta	+++	2 à 4	4 à 15		
Anxiolytiques et hypnotiques non benzodiazépines						
buspiron	Buspar		1 à 1,5	2 à 11		
hydroxyzine	Atarax		2 à 2,5			
méprobamate	Équanil		1 à 3	6 à 16		

DMD : desméthylchlórdiazépam.

mais, en revanche, limite l'effet hépatique. Son catabolisme livre de nombreux métabolites, dont l'un se révèle également actif. Cependant, ses taux sont faibles et l'incidence clinique de cette transformation paraît mineure.

La buspirone est éliminée pour 60 à 70 % de la dose dans l'urine, le reste l'étant dans les fèces après cycle entéro-hépatique. Sa demi-vie est de 2 à 3 heures. Elle n'est pas éliminée par hémodialyse.

Carbamates

Tous les carbamates utilisés en thérapeutique sont des esters d'alcool et d'acide carbamique dont la formule est de la forme : R-O-CO-NH-R'. Le méthocarbamol s'administre comme myorelaxant (*Lumirelax*), mais le principal est le méprobamate seul ou en association à d'autres principes actifs (*Équanil*, *Méprobamate Richard*). L'association de deux esters d'acide barbiturique, le fébarbamate et le difébarbamate, appelée tétrabamate (*Atrium 300*), désormais retirée du marché, était indiquée dans le sevrage alcoolique. Le mode d'action des carbamates au niveau de la cellule demeure encore imprécis. Ils interagissent avec les récepteurs GABAergiques, ce qui explique la communauté d'activité avec les benzodiazépines. Cependant, aux posologies usuelles, le taux d'occupation de ces récepteurs par les carbamates est faible (10 à 30 %).

Le méprobamate subit un catabolisme hépatique important avec hydroxylation de 80 % de la dose, puis conjugaison facilitant l'élimination urinaire de l'hydroxyméprobamate. Une faible fraction est éliminée dans les fèces et, le cas échéant, dans le lait maternel.

Hydroxyzine

L'hydroxyzine (*Atarax*), un dérivé de la pipérazine, est un médicament indiqué dans les manifestations mineures de l'anxiété et, surtout, comme traitement symptomatique des manifestations allergiques. En effet, elle est presque entièrement métabolisée dans le foie avec formation de la cétirizine, un antihistaminique d'usage courant (*Virlix*, *Zyrtec*). Ce catabolisme important explique qu'il faille réduire la posologie chez l'insuffisant hépatique. L'administration d'hydroxyzine peut exposer à des effets anticholinergiques et à une sédation.

Antidépresseurs

Ils constituent le traitement privilégié des manifestations anxieuses chroniques (TAG, TOC, TP), mais sont envisagés en détail dans le chapitre concernant la dépression (chapitre 42, p. 859).

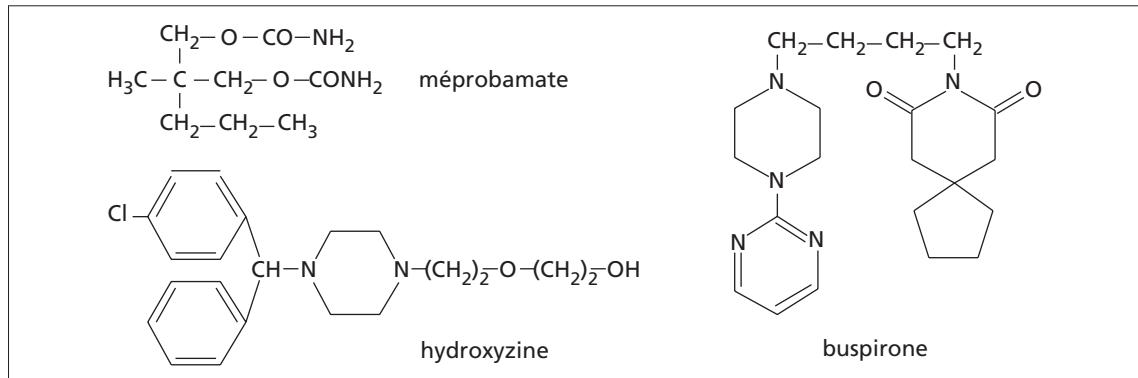


Figure 41.4. Structures d'anxiolytiques divers.

Tableau 41.6. Exemples d'indications des antidépresseurs dans les troubles anxieux.

Molécules	Spécialités	Indication (selon l'AMM)	Posologies moyennes dans l'indication (mg/j)
citalopram	Séropam	Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie	20-60
escitalopram	Seroplex	Phobies sociales	10-20
clomipramine	Anafranil	- TOC - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie	75-250 20-150
fluoxétine	Prozac	TOC	20-60
paroxétine	Déroxat	- TOC - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie - Phobies sociales	40-60 40-60 20-50
sertraline	Zoloft	TOC (y compris chez l'enfant > 6 ans)	50-200
venlafaxine	Effexor	Anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois	75-150 voire 225

β-bloquants

Les β-bloquants puisent leurs indications officielles en cardiologie (HTA, IC, angor) et en neurologie (migraine) pour certaines molécules. Ils n'ont aucune indication validée par l'AMM dans la prévention des signes somatiques de l'anxiété.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

SELON LE TYPE D'ANXIÉTÉ

Une anxiété passagère ou situationnelle, bénigne, ne saurait justifier en elle-même une chimiothérapie anxiolytique : si besoin, l'écoute du patient et un soutien psychologique l'atténuent le plus souvent rapidement. Mais le traitement des troubles anxieux avérés, pathologiques, repose sur l'action complémentaire de la psychothérapie et d'une chimiothérapie. La prescription de médicaments ne doit jamais constituer une modalité de renoncement du praticien face à la plainte anxieuse du patient. Bien souvent, une évaluation clinique initiale correctement menée et un suivi psychothérapique sont déterminants.

► Crise d'angoisse et attaque de panique

Le traitement d'une crise d'angoisse impose avant tout de respecter quelques règles de prise en charge : isolement du patient, réassurance, incitation à une relaxation musculaire et au contrôle respiratoire. Une benzodiazépine administrée *per os* est alors indiquée, la voie IM n'ayant ici d'intérêt que du fait de l'action psychologique liée à la modalité d'administration. Les paroxysmes anxieux récurrents avec anxiété intercritique ne justifient qu'exceptionnellement l'administration d'anxiolytiques. L'administration de calcium ou de magnésium n'a rigoureusement aucun intérêt, exception faite d'un éventuel *nursing* du patient.

► Trouble panique (TP)

Le traitement du TP associe une prise en charge psychothérapique et une prescription médicamenteuse. Depuis les travaux de Sargant (1962) et de Klein (1964), les antidépresseurs ont confirmé leurs indications dans le traitement du trouble panique, à des posologies différentes de celles employées dans les troubles phobiques. Les chimiothérapies font donc essentiellement appel aux antidépresseurs (tricycliques, IMAO, IRS) et, éventuellement, à certaines benzodiazépines.

L'alprazolam (*Xanax*) semble particulièrement indiqué à des doses importantes (3 à 8 mg/j) atteintes très progressivement en deux semaines, depuis une dose initiale de 0,5 mg et administrées en trois fois du fait de sa demi-vie courte. Il a peu d'effets latéraux et s'avère rapidement efficace. La bonne tolérance de l'alprazolam facilite sa prescription par rapport aux antidépresseurs tricycliques

mais il importe de prendre en compte le risque d'installation éventuelle d'une dépendance.

Le clonazépam (*Rivotril*) a été proposé bien que cette indication ne soit pas mentionnée dans l'AMM ; sa demi-vie plus longue favorise une meilleure observance et n'expose pas à un risque de rebond matinal d'anxiété.

Les antidépresseurs indiqués dans le traitement de fond du trouble panique sont, par exemple, la clomipramine (*Anafranil*), le citalopram (*Sérogram*) et la paroxétine (*Déroxat*) ; ce qui ne signifie pas que d'autres molécules ne soient pas efficaces dans cette indication. Ils sont prescrits sur une durée supérieure à six mois et peuvent être associés, en début de traitement, à un anxiolytique qui agira immédiatement sur les épisodes paniques.

Le traitement doit également privilégier une approche non médicamenteuse : psychothérapies d'inspiration psychanalytique, psychothérapies corporelles ou cognitivo-comportementales. Selon divers auteurs, il faudrait généralement proscrire les benzodiazépines si l'on souhaite entreprendre une thérapie comportementale, car leur action sur la mémoire pourrait en limiter les effets.

► Trouble anxieux généralisé (TAG)

Le traitement sera, sauf exception, toujours ambulatoire, associant chimio- et psychothérapie. Il constitue l'indication élective à court terme des anxiolytiques, qu'il s'agisse des benzodiazépines ou parfois d'alternatives (buspirone, *Buspar*, hydroxyzine, *Atarax*). La posologie sera déterminée de façon empirique, suivant le terrain et la sensibilité du sujet. Le traitement donne une efficacité maximum rapidement (une à deux semaines), mais l'effet peut s'émousser avec le temps (certains prescripteurs confondent la tolérance aux effets sédatifs et celle aux effets anxiolytiques, beaucoup moindre), ce qui expliquerait qu'il ne soit guère indiqué d'en prolonger l'administration. On peut donc procéder par cures courtes et éventuellement répétées.

Les β-bloquants n'ont pas d'indication dans ce cas, sauf si la pathologie cardiovasculaire (hypertension, coronaropathies, etc.) domine (hors AMM). Les autres signes somatiques d'anxiété (ulcères, colopathies, dermatoses, etc.) sont traités par psychothérapie.

Les antidépresseurs sont aussi actifs que les benzodiazépines, mais leur délai d'action est plus important. La venlafaxine (*Effexor*) possède une AMM dans cette indication.

► Troubles phobiques

La prescription d'anxiolytiques sera exceptionnelle, et se borne au cas où survient une attaque de panique (avec donc les modalités de traitement spécifique à ce cas), ou lorsqu'une anxiété permanente de forte intensité est mise en évidence (avec alors des modalités d'administration analogues à celles envisagées pour l'anxiété généralisée). Il faut souligner que les anxiolytiques agissent comme traitement curatif et non préventif. Les antidépresseurs sérotoninergiques trouvent ici une indication de choix.

► Troubles obsessionnels-compulsifs (TOC)

Le traitement de référence est constitué par les antidépresseurs, avec éventuelle potentialisation par d'autres psychotropes dont la buprionone (*Buspar*), aujourd'hui en évaluation dans cette indication.

Le traitement repose donc essentiellement sur l'administration prolongée d'antidépresseurs. La clomipramine (*Anafranil*) constitue le médicament de référence dans cette indication, à une posologie plus élevée que dans le cadre du traitement de la dépression (200-300 mg/j), ce qui expose à des effets indésirables plus importants. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sont également efficaces et bénéficient d'une meilleure tolérance que les tricycliques, même si, ici encore, les posologies s'avèrent sensiblement supérieures à celle préconisées dans le traitement de la dépression.

Les anxiolytiques n'ont qu'un rôle adjuvant si la composante anxieuse est importante, comme les neuroleptiques sédatifs, parfois également prescrits à faible posologie.

Il est possible de recourir à des thérapies comportementales ou à une psychothérapie d'inspiration analytique, en association ou non à la chimiothérapie.

► Troubles liés à des facteurs de stress et troubles de l'adaptation

Les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse constituent l'indication par excellence des anxiolytiques (benzodiazépines ou autres : *Atarax*), en choisissant des composés ayant une demi-vie prolongée si l'anxiété est constante ou d'autres ayant une demi-vie plus courte si l'anxiété subit des variations nyctémérales. Ils permettent notamment de prévenir une décompensation dépressive.

Les benzodiazépines sont utilisées en préopératoire, non seulement en raison de leur action sédatrice mais également pour leurs propriétés amnésiantes, ceci s'avérant particulièrement intéressant lors d'anesthésies loco-régionales ou lors d'investigations endoscopiques. L'effet indésirable est alors vécu comme bénéfique.

Cependant, dans nombre d'autres situations d'anxiété situationnelle avec tachycardie, tremblements, etc., il est plus pertinent de recourir aux agents β -bloqueurs (hors AMM). Le « trac », avant un examen par exemple, ne constitue pas une indication pertinente des benzodiazépines, car leur composante sédatrice peut se révéler handicapante. Il est préférable de préconiser en ce cas, avec les restrictions d'usage, un β -bloquant type propranolol (*Avlocardyl*). L'anxiété d'anticipation constitue une indication discutable des chimiothérapies.

► Syndromes psychotraumatiques

Des chimiothérapies sédatives et anxiolytiques peuvent être administrées dès que le patient est pris en charge, sur le site même de l'accident ou de la catastrophe par exemple. Lorsque la symptomatologie est d'emblée importante (délire, confusion mentale), le patient est dirigé vers un établissement spécialisé. Il s'agit de faire exprimer au sujet la charge émotionnelle initiale afin qu'il puisse apprendre à la maîtriser et qu'il puisse utiliser au mieux son potentiel d'adaptation face à l'événement. Il est possible de recourir à des psycho-

thérapies cognitivo-comportementales, notamment lorsque dominant l'anxiété et l'évitement. Le principe du traitement se rapproche alors de celui des troubles phobiques.

Le recours aux antidépresseurs permet de contrôler la dimension dépressive du trouble. Ils sont le plus souvent associés à des anxiolytiques et/ou à des antipsychotiques.

► Anxiété secondaire à l'abus d'alcool

L'alcool, anxiolytique lors d'une administration isolée, devient rapidement anxiogène lors d'une intoxication chronique, générant des troubles anxieux. L'administration d'un anxiolytique donne des résultats rapides mais nécessite un traitement simultané de la conduite d'addiction. La symptomatologie peut alors régresser totalement en quelques semaines. La prescription de médicaments sera toujours de courte durée et on préférera un composé à faible pouvoir addictif et ne potentialisant pas les effets de l'alcool comme la buprionone (*Buspar*).

SELON LE TERRAIN

► Chez l'enfant ou l'adolescent

Il est toujours déconseillé de recourir aux anxiolytiques chez l'enfant ou l'adolescent, car le traitement du trouble repose en ce cas plus sur une prise en charge psychothérapique.

► Chez le sujet âgé

Des altérations cinétiques expliquent que les sujets âgés soient plus sensibles à l'action des anxiolytiques, qu'il s'agisse d'un ralentissement du catabolisme ou de l'excrétion : le diazépam (*Valium*) a une demi-vie augmentée d'un facteur 4 à 5 chez le sujet âgé en raison de l'accroissement du volume apparent de distribution. Les différences cinétiques observées sont essentiellement liées à la structure des molécules. La clairance serait parfois altérée pour les benzodiazépines subissant une oxydation hépatique (c'est le cas pour le bromazépam, *Lexomil*, relativement peu lipophile, dont la diminution du volume de distribution résulte d'une distribution périphérique plus faible).

Chez le sujet âgé, la posologie des benzodiazépines est donc divisée par deux ou trois ; les composés ayant une demi-vie prolongée ne sont administrés qu'une fois par jour alors que celles ayant une demi-vie courte peuvent l'être en 2 à 3 fois. Le pic plasmatique étant alors retardé, les hypnotiques sont administrés deux à trois heures avant le coucher. La cinétique de la buprionone (*Buspar*) n'est pas modifiée par l'âge, lorsqu'aucune pathologie ne s'y ajoute. La prescription d'un carbamate chez le sujet âgé est aujourd'hui fortement controversée (dépendance, risque important de chute index thérapeutique défavorable au niveau cardiaque).

► Chez l'insuffisant rénal

Il n'y a pas à tenir compte en pratique clinique d'une insuffisance rénale légère à modérée puisque les benzodiazépines et carbamates ne subissent pas de catabolisme à ce niveau et que les réactions de conjugaison ne sont que très exceptionnellement perturbées. Une insuffisance rénale entraînant au contraire une baisse relative de la

clairance de la buspirone (*Buspar*), on l'administrera avec prudence sur ce terrain (réduction de la posologie).

► Chez l'insuffisant hépatique

La variation de la clairance hépatique sera diversement modifiée selon les voies enzymatiques impliquées dans le catabolisme. S'agissant des benzodiazépines, cette clairance est diminuée par rapport à celle d'un témoin en cas de cirrhose ou d'hépatite. Mais les transférases (agents des conjugaisons) étant moins sensibles que les mono-oxygénases, la clairance d'un composé tel l'oxazépam (*Séresta*) ne sera pas modifiée alors même que celle du diazépam (*Valium*) le sera fortement. Ceci étant, la variation concomitante de la demi-vie dépend non seulement de ce paramètre mais encore de la variabilité du volume de distribution. On préfère cependant prescrire chez l'insuffisant hépatique un composé ne subissant pas de catabolisme hépatique (lorazépam, *Téresta* ; oxazépam, *Séresta*).

La buspirone (*Buspar*), oxydée dans le foie, voit sa clairance diminuée également dans ce cas, d'où une nécessaire prudence dans la prescription.

► Chez l'insuffisant respiratoire

Les benzodiazépines déprimant la respiration, il n'est pas indiqué de les prescrire chez l'insuffisant respiratoire. En pratique, le risque est d'autant plus élevé que la posologie est importante, que l'administration est réalisée en IV et d'une façon précipitée, que d'autres déprimeurs respiratoires sont prescrits simultanément et que le traitement est prolongé. L'association de benzodiazépines à un opiacé chez le toxicomane est à l'origine d'accidents respiratoires graves.

► Chez la femme enceinte et allaitante

Le risque tératogène imputable aux benzodiazépines n'a jamais été prouvé, bien que quelques auteurs aient jadis prétendu démontrer l'incidence d'une consommation massive de benzodiazépines lors du premier trimestre de la grossesse sur la survenue de dysmorphies faciales chez le nourrisson. La grossesse constitue une contre-indication relative en France, mais cette contre-indication n'est pas reconnue au Royaume-Uni.

Le passage transplacentaire des benzodiazépines explique que certains nourrissons présentent dès leur naissance une détresse respiratoire aiguë liée à l'imprégnation par ces produits. Elle peut nécessiter des soins en urgence et, pour le moins, une surveillance étroite.

Plus généralement, l'administration de fortes doses de benzodiazépines dans les derniers moments de la grossesse peut s'associer à des troubles de la conscience du nouveau-né, des difficultés respiratoires, une hypothermie, une hypotonie et une difficulté à la succion caractérisant le syndrome de l'enfant « mou » (*Floppy Infant Syndrome* des Anglo-Saxons). Il est néanmoins possible d'administrer certaines benzodiazépines lors du travail.

Dans la pratique, on évite la prescription de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse et pendant le dernier trimestre lorsque le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable. Chez les femmes toxicomanes enceintes, il peut être intéressant d'administrer des tranquillisants leur permettant de mieux supporter le sevrage de leur(s) drogue(s).

L'allaitement constitue une contre-indication relative à l'usage des anxiolytiques, sauf indications spécifiques (risques de dépression respiratoire et effets paradoxaux).

APPLICATION DE LA RÉGLEMENTATION

La stratégie thérapeutique doit tenir compte, en France, de la référence médicale opposable du 14 novembre 1998 qui régit la prescription des hypnotiques et anxiolytiques. Concernant les anxiolytiques :

« La prescription des hypnotiques et anxiolytiques doit reposer sur une analyse soignée de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement.

Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre).

Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques.

Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées. »

Certaines situations peuvent toutefois rendre nécessaire de prolonger le traitement sur avis de spécialiste.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Le schéma posologique est adapté à la puissance relative du produit, au terrain et à la symptomatologie. La référence médicale opposable n° 1993-IV rappelle qu'il n'y a pas lieu d'associer deux benzodiazépines dans un traitement anxiolytique et qu'il n'y a pas lieu de commencer un traitement anxiolytique sans respecter les posologies officiellement recommandées et sans débiter systématiquement par la posologie la plus faible. Les posologies chez l'adulte des médicaments utilisés comme anxiolytiques sont présentées dans le tableau 41.7 pour la voie orale et le tableau 41.8 pour la voie parentérale.

► Selon la puissance de l'anxiolytique

Voir tableau 41.9.

► Selon le terrain

L'adaptation posologique en fonction du terrain et de la symptomatologie a été décrite dans le paragraphe « Critères de choix thérapeutique », p. 847.

Tableau 41.7. Posologies des anxiolytiques chez l'adulte.

Familles	DCI	Spécialités	Posologies moyennes adulte (mg/j)	Nombre de prises/j
benzodiazépines	alprazolam	<i>Xanax</i>	0,5 à 4	2 à 3
	bromazépam	<i>Lexomil</i>	6 à 18	1 à 3
	clobazam	<i>Urbanyl</i>	10 à 60	2 à 3
	clorazépate	<i>Tranxène</i>	5 à 100	1 à 2
	clotiazépam	<i>Vératran</i>	10 à 30	2 à 3
	diazépam	<i>Valium</i>	5 à 20	2 à 3
		<i>Novazam</i>	5 à 20	2 à 3
	loflazépate	<i>Victan</i>	1 à 3	1 à 2
	lorazépam	<i>Témesta</i>	2 à 5	2 à 3
	nordazépam	<i>Nordaz</i>	7,5 à 15	1 au coucher
	oxazépam	<i>Séresta</i>	20 à 60	3 à 4
	prazépam	<i>Lysanxia</i>	20 à 60	1 à 2
azaspirones	buspirone	<i>Buspar</i>	15 à 60	2 à 3
carbamates	méprobamate	<i>Équanil</i>	600 à 1 600	2 à 4
		<i>Méprobamate Richard</i>	400 à 1 600	2 à 4
antihistaminiques	hydroxyzine	<i>Atarax</i>	50 à 100	2 à 3
divers	captodiamine	<i>Covatine</i>	150	3
	étifoxine	<i>Stresam</i>	150 à 200	3

Tableau 41.8. Principaux anxiolytiques injectables.

Familles	DCI	Spécialités	Posologies moyennes adulte (mg/j)	Nombre de prises/j
benzodiazépines agonistes	clorazépate	<i>Tranxène</i> IM, IV, perfusion	20 à 600 (psychiatrie) 120 à 2000 (neurologie)	En 2 à 8 prises
	diazépam	<i>Valium</i> IM, IV, perfusion	0,1 à 0,2 mg/kg (psychiatrie) 100 à 500 mg (neurologie)	2 à 4 ou plus
carbamates	méprobamate	<i>Équanil IM</i>	0,4 à 6,4 g	1 à 8
divers	hydroxyzine	<i>Atarax IM</i> (IV possible chez l'adulte)	100 à 300 mg	1 à 3

Tableau 41.9. Doses équivalentes approximatives (la référence étant le lorazépam).

Benzodiazépines de haute puissance	Benzodiazépines intermédiaires	Benzodiazépines de faible puissance
triazolam (0,25)* retiré du commerce en 2005	diazépam (5)	oxazépam (15)
alprazolam (0,5)	clorazépate (7,5)	témazépam (30)*
lorazépam (1)	nitrazépam (10)*	
bromazépam (3)	chlordiazépoxyde (10)	

* Médicaments indiqués comme hypnotiques en France.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Choix de la voie d'administration

Le traitement de l'anxiété, sous toutes ses formes, est avant tout réalisé par voie orale. La forme galénique du produit doit être prise en compte : les gouttes (*Lysanxia*, *Rivotril*, *Valium*) sont plus rapidement résorbées que les gélules, elles-mêmes plus rapidement résorbées que les comprimés. La présentation galénique du témozépam (capsules enfermant une solution du produit : *Normison*, utilisé comme hypnotique) favorise sa résorption. C'est en fait l'équivalent de gouttes.

La voie rectale est aujourd'hui obsolète dans le cadre du traitement de l'anxiété.

Dans des circonstances relevant de l'urgence (état d'agitation ou d'angoisse importante), le médecin peut recourir à la voie parentérale (benzodiazépines ; hydroxyzine, *Atarax*). Les benzodiazépines sont des bases faibles. Elles sont peu hydrosolubles, ce qui explique que les formes injectables doivent être solubilisées et présentées dans des excipients non aqueux spécifiques (à l'origine de possibles réactions allergiques). Le méprobamate injectable (*Équanil*) est présenté en solution huileuse interdisant tout recours à l'IV.

La voie IM ne garantit pas une résorption régulière, car le produit, partiellement fixé aux protéines musculaires, se trouve lentement relargué dans la circulation. L'action, alors retardée, explique qu'elle ne puisse constituer une voie de l'urgence. Elle n'apporte pas d'avantage cinétique par rapport à la voie orale mais peut se révéler utile lorsque l'observance du traitement *per os* est compromise (patients alcooliques). Son intérêt est de s'assurer de l'observance et de permettre d'« étaler » l'action du médicament.

L'administration IV (lente ou perfusion) réalise la modalité d'utilisation en urgence des anxiolytiques (*Tranxène*, *Valium*) car l'action se développe en quelques minutes. L'injection est réalisée sous surveillance médicale à cause du risque de survenue d'une dépression respiratoire et dans une veine suffisamment conséquente pour prévenir les réactions locales.

Incompatibilités physico-chimiques

Les anxiolytiques injectables ne doivent pas être mélangés à d'autres médicaments injectables car les réactions de précipitation sont très fréquentes. Ils sont lentement absorbés par les caoutchoucs mais sont parfaitement stables dans les conditions habituelles d'emploi et de conservation, y compris dans les seringues en plastique.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'administration des anxiolytiques. Exception faite de réactions d'hypersensibilité, seule une insuffisance respiratoire

sévère ou une myasthénie peuvent constituer une contre-indication à l'utilisation des benzodiazépines : on préfère souvent en cas de troubles fonctionnels respiratoires, la buspirone (*Buspar*).

Une insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire modérée constitue une contre-indication relative, devant inciter à évaluer le bénéfice escompté du traitement et le risque encouru.

L'alcoolisme et les autres pharmacodépendances peuvent constituer une contre-indication relative à l'administration d'anxiolytiques, sans pour autant devoir empêcher systématiquement leur utilisation. La buspirone (*Buspar*) est mieux tolérée sur ce terrain spécifique, mais son action est, rappelons-le, très différée.

► Interactions médicamenteuses contre-indiquées

Les benzodiazépines ne sont que faiblement inductrices enzymatiques, ce qui explique qu'elles posent peu de problèmes d'interactions médicamenteuses cinétiques. Les interactions pharmacologiques sont nombreuses mais restent le plus souvent sans conséquences cliniques. Seules les interactions de niveau « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 41.10.

Tous les dépresseurs du système nerveux central (notamment, mais non exclusivement : les autres anxiolytiques et hypnotiques, les neuroleptiques sédatifs, la plupart des antidépresseurs, les antiépileptiques, les β -bloquants, certains antiallergiques, les opiacés, divers antihypertenseurs centraux, des psychotropes comme le cannabis) potentialisent l'action centrale des benzodiazépines, et vice-versa. Il existe, dans ce cas, un risque de diminution des réflexes lors de la conduite de véhicules ou lors du travail sur machines.

Le méprobamate augmente le catabolisme des contraceptifs oraux et des anticoagulants oraux. Il potentialise également l'action des dépresseurs centraux.

La buspirone n'interagit pas avec les enzymes microsomiales et n'induit pas d'interactions cinétiques susceptibles d'avoir une incidence clinique avec d'autres médicaments ou avec l'alcool.

Il faut éviter d'administrer de l'hydroxyzine avec d'autres médicaments inhibant la transmission cholinergique et d'autres dépresseurs du système nerveux central.

Effets indésirables et prévention

Les effets indésirables des anxiolytiques sont généralement bénins et leurs index thérapeutiques sont larges. Toutefois, une prescription banalisée et une automédication importante imposent de souligner l'existence de manifestations indésirables survenant notamment lors d'une utilisation prolongée.

► Effets indésirables liés aux propriétés thérapeutiques

Somnolence résiduelle. — Essentiellement décrite avec les benzodiazépines, elle est observée en cas de dépassement posologique ou, également, chez les enfants allaités

Tableau 41.10. Interactions de niveau « association déconseillée » des anxiolytiques.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
benzodiazépines anxiolytiques	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool lors d'un traitement par les benzodiazépines
buspirone	érythromycine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de buspirone par réduction de son métabolisme hépatique
	itraconazole	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de buspirone par réduction de son métabolisme hépatique
captodiane, carbamates, etifoxine, hydroxyzine	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces anxiolytiques Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool lors d'un traitement par ces anxiolytiques

dont la mère consomme des anxiolytiques. L'association à d'autres déprimeurs du système nerveux central potentialise cet effet (alcool, neuroleptiques, opiacés, anesthésiques notamment), avec ralentissement psychomoteur, mouvements incoordonnés, confusion mentale, vertiges. Cette somnolence semble plus rare avec la buspirone (*Buspar*).

Diminution des performances psychomotrices. — Décrite lors de l'administration chronique, elle se révèle à l'origine d'accidents, au domicile comme au travail, sur la route ou lors de la pratique de sports (ski tout particulièrement). Les benzodiazépines comme leurs analogues peuvent perturber la coordination des mouvements, allonger le temps des réflexes auditifs et visuels, et donc, globalement, ralentir la réaction face à une situation imprévue. Cependant, les troubles anxieux non traités augmentent aussi le risque d'accidents. La buspirone modifie peu la vigilance des conducteurs.

Amnésie. — Des effets amnésiants marqués peuvent survenir lors d'une prise occasionnelle ou lors de la première prise de benzodiazépines. Il s'agit d'une amnésie antérograde, faisant oublier tous les événements qui suivent l'absorption du médicament, sans perturbation des activités qui ne nécessitent pas la mémorisation des informations nouvellement acquises. C'est un équivalent d'ictus amnésique mais où le sujet ne serait pas conscient de son déficit. La répétition des administrations limite les troubles cognitifs et les perturbations mnésiques, indépendamment de l'éventuelle accumulation du produit dans l'organisme. Si le trouble persiste, il faut réduire la posologie et proscrire toute association à l'alcool ou à d'autres psychotropes (cannabis, etc.). Dans certains cas, notamment chez le sujet âgé, on a pu décrire une confusion mentale avec désorientation, automatisme moteur, agressivité (incongruités verbales, exhibitionnisme).

Comportements paradoxaux. — Un comportement paradoxal est un comportement inhabituel, imprévu au regard des propriétés pharmacologiques d'un médicament administré. S'agissant des benzodiazépines, des attitudes agressives évoquant des troubles du comportement ont été décrites à tout âge. Ces troubles demeurent

rare (0,3 à 0,7 % des cas), avec manifestations ébrieuses et euphoriques, hostilité à l'environnement, hallucinations, troubles dépressifs transitoires ou troubles psychotiques.

Phénomènes de rebond. — L'administration de tranquillisants peut se solder, lors de l'arrêt du traitement, par une résurgence de la symptomatologie ayant fait prescrire les produits. Il y aura donc un « rebond », un « retour » d'anxiété ou d'insomnie. Ce phénomène demeure d'appréciation délicate en clinique. Il serait plus flagrant avec les dérivés ayant une demi-vie courte (élimination rapide) ou intermédiaire et au décours de l'administration de doses fortes. Il faut le distinguer des troubles révélant une anxiété anticipatoire du sevrage (anxiété résultant de la simple peur de se séparer du médicament).

► Effets indésirables somatiques

• Effets susceptibles d'avoir une incidence clinique

Dépression respiratoire. — Veiller chez les sujets fragilisés et privilégier, si possible, en ce cas le recours à des anxiolytiques non benzodiazépiniques.

Réactions allergiques et phénomènes de photosensibilisation. — Elles sont rares, de même que des cas d'hyperréaction ou d'exanthème.

Thrombophlébites. — Elles ont été décrites après administration IV. On veillera à administrer les produits injectables lentement.

Troubles cardiovasculaires. — Ils sont de type : palpitations, ralentissement du rythme cardiaque, hypotension. Ces troubles sont faibles et sans conséquences cliniques, même en cas de surdosage.

• Effets rares ou mineurs

- céphalées bénignes et vertiges, notamment avec la buspirone (*Buspar*) ;
- signes oculaires possibles, surtout chez la personne âgée : conjonctivite, augmentation de la pression intraoculaire,

troubles de l'accommodation. Veiller aux effets oculaires de l'hydroxyzine (*Atarax*) (action anticholinergique) ;

- rarement, amertume et sécheresse buccale avec la buspirone (*Buspar*), liée à la diffusion salivaire des produits, survenant rapidement après l'administration ;
- troubles sexuels, souvent méconnus car non évoqués par les patients ; troubles du cycle ovarien ;
- gynécomastie ;
- rare hépatotoxicité (ayant jadis expliqué le retrait du marché de l'alpidem, un anxiolytique dont la structure était proche de celle du zolpidem, un hypnotique) ;
- troubles rénaux (néphrite interstitielle) ; rarement incontinence par action sur les fibres musculaires des sphincters ;
- troubles hématologiques : purpura thrombopéniques, arrêt de la maturation myéloïde (rarissime), porphyrie ;
- constipation (rare) ;
- troubles de l'appétit avec anorexie ou boulimie ; les gains de poids sous benzodiazépines sont rares ;
- tremblements fins des extrémités (rare avec des anxiolytiques prescrits isolément).

Dépendance aux benzodiazépines

En pratique, on distingue plusieurs modalités de survenue d'une dépendance aux anxiolytiques :

- **dépendance survenant dans le cadre d'une posologie classique** : un consensus se dégage voulant que le risque de dépendance ne soit plus négligeable après un an de consommation régulière, bien que les manifestations de sevrage soient en règle générale frustes, voire bénignes, et souvent confondues par les généralistes avec les manifestations de rebond ;
- **dépendance dans le cadre d'une consommation abusive de benzodiazépines** : une tolérance survient, parfois considérable (posologies multipliées par vingt, voire cinquante) ;
- **dépendance dans le cadre d'un abus général de sédatifs** : ces sujets préfèrent utiliser des barbituriques, associés comme les benzodiazépines à l'alcool ;
- **dépendance dans le cadre d'une polytoxicomanie** : les benzodiazépines potentialisent l'effet euphorisant des opiacés, minimisent certains effets de la drogue vécus comme désagréables et permettent de supporter l'angoisse du manque en masquant certains signes de sevrage. Il est fréquent que les toxicomanes s'injectent des filtrats de comprimés broyés. Les dangers et la fréquence de l'association de *Tranxène* cp. 50 mg à des opiacés chez les toxicomanes expliquent que ce dosage ait été retiré du commerce. Le dosage à 20 mg est soumis quant à lui à prescription sur ordonnances sécurisées.

Les syndromes de sevrage avérés demeurent très rares en regard de la fréquence de l'utilisation de ces produits. Une revue conduite de 1961 à juin 1988 recense 1 974 cas dans la littérature mondiale, le diagnostic demeurant douteux pour beaucoup. On estime ce risque

Tableau 41.11. Facteurs prédictifs de dépendance aux benzodiazépines.

Facteurs	Scores
Posologie moyenne élevée (supérieure à 15 mg/j de diazépam)	2
Traitement poursuivi plus de 3 mois	2
Antécédents de dépendance (alcool, drogues, etc.)	2
Demi-vie de la molécule courte	1
Escalade des doses	2

Score total = 0 : pas de risque ; Score compris entre 1 et 3 : risque faible ; Score compris entre 4 et 6 : risque fort ; Score compris entre 7 et 9 : dépendance presque certaine.

à 10 % pour une prescription comprise entre trois mois et un an, et à 25-50 % pour une prescription prolongée au-delà d'un an (ces données concernant une population médicalisée et non l'ensemble de la population de référence).

Le syndrome de sevrage ne doit pas être confondu avec les manifestations de rebond. C'est une véritable pathologie survenant *de novo* lors de la suspension des administrations, qui prouve l'existence de phénomènes de dépendance psychologique aussi bien que physique lors d'un traitement prolongé impliquant des benzodiazépines.

Les manifestations surviennent rapidement à l'arrêt du traitement, spécialement avec les composés ayant une demi-vie brève (dans la journée ou les deux jours suivant l'arrêt du traitement ou une simple diminution de posologie). Lorsque la demi-vie est longue, les troubles surviennent plus tardivement (entre trois et huit jours après le sevrage), compte tenu de la rémanence du médicament dans l'organisme. Ils interviennent après un intervalle libre rendant ce syndrome moins repérable.

Les différences ne résident pas dans le seul délai de survenue : les formes à élimination brève donnent en pratique des manifestations de dépendance plus marquées.

Une dose élevée et/ou un traitement prolongé augmentent aussi la probabilité de survenue et la sévérité des manifestations. La prise simultanée d'autres psychotropes (alcool, barbituriques, notamment chez les toxicomanes) potentialise les manifestations.

La symptomatologie au sevrage se traduit par des signes peu spécifiques (tableau 41.12) :

- **troubles psychiques** : anxiété, insomnies, labilité du caractère avec irritabilité, nervosité, rarement véritables signes psychotiques ;
- **troubles neurologiques** : convulsions, incoordination motrice, ataxie, pertes de l'équilibre, céphalées, vertiges ;
- **troubles digestifs** : nausées, anorexie, vomissements, douleurs abdominales ;
- **troubles sensoriels** : hypersensitivité avec parfois photophobie, troubles kinesthésiques.

Il ne faut pas confondre manifestations de sevrage et phénomènes de rebond (susceptibles d'apparaître avec un traitement court à posologie élevée), avec une simple rechute anxieuse au décours d'un traitement anxiolytique (développée progressivement sur deux à quatre semaines, sans amélioration spontanée, sans troubles de la personnalité, sans sentiment d'irréalité, sans modifications sensorielles).

Enfin, faut-il rappeler que les signes attribués au sevrage peuvent s'observer spontanément dans la population avec une fréquence que certains estiment à 10 % ?

La prévention passe :

- par l'information du patient ;
- par une réduction progressive de la posologie ;
- par une prise en charge psychologique adéquate ;
- par la limitation de la durée du traitement (voir arrêté du 7 octobre 1991 en France).

Dans les rares cas où l'état du patient le justifie, il faut prescrire des benzodiazépines à long terme, c'est-à-dire sur des périodes excédant largement une année. Il peut ne pas y avoir d'autre alternative, et il faut éviter à certains sujets d'emprunter une voie presque spontanée qui les conduirait à chercher d'autres comportements « anxiolytiques » (usage d'alcool, de cannabis).

L'administration prolongée de méprobamate (*Équanil*) peut induire le développement d'une dépendance proche de celle décrite avec les barbituriques. Les manifestations sont celles d'un *delirium*. Elles surviennent une semaine après l'arrêt du traitement, avec confusion mentale, obnubilation, myoclonies ou convulsions.

Exception faite des cas où l'usage de tranquillisants génère des effets indésirables ayant un retentissement social, familial ou médical, les patients usants d'anxiolytiques ne sollicitent guère un sevrage, ne ressentant en général pas d'effets délétères et ne craignant pas de complication majeure à terme, contrairement à l'immense majorité des autres individus dépendants d'un produit chimique (alcool, tabac, drogues diverses, etc.).

Diverses modalités de réponse face aux signes de dépendances sont possibles :

- la réintroduction du médicament en cause à doses dégressives a été prônée par beaucoup d'auteurs, notamment lors de la survenue d'une symptomatologie de sevrage aux carbamates. Cette opinion est aujourd'hui abandonnée et un consensus semble se dessiner en

faveur de l'abstention de prise en charge médicamenteuse, pour privilégier l'aide psychologique ;

- il est possible d'administrer notamment des benzodiazépines correspondant au carrefour métabolique (desméthyl diazépam ou oxazépam), sous forme de gélules prescrites à posologie dégressive, sur trois semaines, avec contrôle électroencéphalographique ;
- les régulateurs de l'humeur — carbamazépine (*Tégrétol*), sels de lithium (*Téralithe*) ou divalproate de sodium (*Dépakote*) — pourraient être impliqués dans le contrôle de l'expérience affective. Cette activité explique l'intérêt qui leur est parfois porté comme traitement des manifestations du sevrage en benzodiazépines.

Tolérance aux benzodiazépines

La notion de tolérance caractérise la nécessité d'augmenter les doses d'un produit pour retrouver ses effets initiaux. S'agissant des benzodiazépines, elle concerne essentiellement leurs propriétés sédatives ou anticonvulsivantes, moins leurs propriétés anxiolytiques. Ceci explique les nuances liées au composé : la tolérance ne concerne que peu les dérivés d'action spécifique. Les toxicomanes, recherchant une sédation bien plus qu'une simple anxiolyse, sont souvent amenés à augmenter massivement les doses.

L'administration à long terme d'agonistes benzodiazépiniques entraîne une modification de la conformation des récepteurs, avec diminution de leur activité clinique et électro-physiologique.

Ces modifications conformationnelles pourraient, selon certains auteurs, survenir spontanément. Les modifications de la transmission GABAergique alors induites expliqueraient la genèse des troubles paniques. Le déterminisme de ce phénomène, encore méconnu, est probablement à la fois d'ordre génétique et d'ordre acquis (stress, alcoolisme), d'où la palette des effets cliniques liés à la tolérance.

La buspirone ne donne lieu à aucune tolérance.

Les carbamates induisent une tolérance par un mécanisme différent, d'ordre cinétique. En effet, leur administration augmente l'activité des systèmes enzymatiques hépatiques impliqués dans leur propre dégradation (phénomène d'auto-induction enzymatique). Le médicament est alors dégradé de plus en plus efficacement lors d'une administration prolongée, d'où la nécessité d'augmenter les doses.

Tableau 41.12. Signes de sevrage après administration chronique de benzodiazépines.

Gravité du syndrome de sevrage	Types de manifestations
Forme mineure	Anxiété, appréhension, troubles du sommeil, vertiges et étourdissements, anorexie
Forme moyenne	<i>Idem</i> , aggravé par : agitation avec angoisse, tremblements, myoclonies, courbatures, douleurs erratiques, sueurs profuses, hypersensibilité sensorielle, parfois saveur métallique dans la bouche
Forme majeure (rare !)	<i>Idem</i> , aggravée par : crises convulsives (potentialisées par la prise concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène), épisodes psychotiques, hyperthermie (rareissime)

CONSEILS AU PATIENT

► Lors de l'instauration du traitement

- ne pas vouloir recourir aux anxiolytiques face à toute anxiété situationnelle ou mineure. Les anxiolytiques n'ont pas d'action préventive sur les crises d'angoisse et les données actuelles privilégient les antidépresseurs dans le trouble panique ;
- concevoir le traitement aux anxiolytiques comme un contrat thérapeutique conclu entre le patient et le médecin qui doit en expliquer les avantages mais aussi les risques. Le traitement, symptomatique et transitoire, est prescrit pour un temps limité et peut être utilement relayé par d'autres types de prise en charge (psychothérapies) ;
- proscrire toute consommation d'alcool, de cannabis et d'autres drogues ainsi que celle de tout psychotrope, exception faite de ceux dûment prescrits ;
- proscrire toute association de benzodiazépines et éviter l'association à d'autres substances elles-mêmes addictives ;
- maintenir la posologie la plus réduite possible ;
- instituer le traitement progressivement ;
- informer clairement les patients susceptibles de pâtir d'une éventuelle somnolence diurne (conducteurs, machinistes, sportifs) ou d'épisodes d'amnésie.

► Surveillance du traitement

- évaluer l'impact du traitement au bout de deux semaines. S'il n'y a pas une franche amélioration, revoir le diagnostic (ne s'agit-il pas d'une dépression masquée sous l'anxiété ?) ;
- limiter strictement la durée du traitement, du moins en première intention ;
- éviter l'escalade posologique. Lorsqu'un traitement est décevant, il n'aura pas plus de succès par une simple

augmentation de la dose (sauf si elle a été sous-estimée d'emblée) ;

- en cas d'échec, rechercher une éventuelle consommation massive de café et proposer l'arrêt de sa consommation (remplacement par boissons chocolatées, chicorée ou infusions) ;
- une surveillance par détermination des concentrations plasmatiques des anxiolytiques n'a aucun intérêt dans ce cadre.

► Arrêt du traitement

- l'arrêt du 7 octobre 1991 limite la prescription des anxiolytiques indiqués dans les manifestations anxieuses à douze semaines (et celle des molécules hypnotiques à quatre semaines). Dans tous les cas, le prescripteur est tenu de revoir le patient afin d'évaluer l'efficacité du traitement et peut, s'il le juge indispensable, reconduire la prescription ;
- éviter l'arrêt brutal de l'administration, du moins lorsque le produit a été prescrit sur plus de deux semaines. Plus l'usage a été prolongé, plus prolongée sera la diminution progressive des doses ;
- se poser également la question des substitutions de thérapeutiques possibles. Le cas de figure classique est celui de la substitution d'une benzodiazépine par la buspirone. On introduit ce dernier environ deux semaines avant d'entreprendre le sevrage en benzodiazépines, de façon à lui laisser du temps en suffisance pour exprimer son effet anxiolytique. Ce relais est parfois vécu par les patients comme moins efficace. En fait, l'action sédatrice des benzodiazépines est souvent confondue subjectivement avec l'action anxiolytique, et ces sujets se plaindront en fait de ne plus ressentir de sédation. Au plan pharmacologique strict, l'action anxiolytique sera en tout point comparable.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Anxiété

Les anxiolytiques sont des produits dont l'index thérapeutique est satisfaisant.

Cette maniabilité ne doit toutefois pas faire négliger des précautions importantes visant à circonscrire leur prescription à des indications parfaitement ciblées et bien délimitées dans le temps.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique médicamenteuse doit être adaptée à chaque patient : posologie, mais aussi choix du médicament. Les principes de la RMO du 14 novembre 1998 doivent être parfaitement connus :

- il n'y a pas lieu d'associer deux benzodiazépines dans un traitement anxiolytique ;
- il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques (et éventuellement des hypnotiques) sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage et avec réévaluation régulière), période de douze semaines pour les tranquillisants ;
- il n'y a pas lieu d'initier une prescription d'anxiolytiques sans respecter les posologies officiellement recommandées et sans débiter par la posologie la plus faible ;
- il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation une prescription d'anxiolytiques.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Vers 10 heures du matin, une femme de 26 ans est conduite à l'hôpital par les pompiers appelés en urgence par ses collègues de bureau. À la suite de remontrances faites par un client mécontent des délais de livraison de la société où elle travaille, elle s'est trouvée sujette en quelques minutes à une crise violente associant tachycardie, douleurs précordiales, difficultés respiratoires avec sensation d'étouffement, hypersudation et tremblements. Au plan psychique, son angoisse est extrême et elle craint d'avoir un infarctus du myocarde. C'est la première fois qu'elle ressent un tel symptôme.

QUESTIONS

1. Quel diagnostic pouvez-vous évoquer ?

Arrivée aux urgences, elle reçoit 6 mg de bromazépam (*Lexomil*) par voie sublinguale. Elle reste hospitalisée jusqu'en fin de soirée et rentre finalement chez elle accompagnée par son mari.

2. Doit-on lui prescrire un traitement médicamenteux ?

En fait, ce type de crise a tendance à se réitérer désormais à chaque situation vécue comme stressante par cette femme. Depuis un mois, elle a ainsi été six fois victime de malaises associant des signes somatiques spectaculaires et un sentiment profond d'anxiété. Elle finit par craindre de se rendre au bureau et vit avec honte cette répétition de malaises. Elle décide de consulter un psychiatre.

3. Ce dernier lui propose un traitement antidépresseur par paroxétine (*Déroxat*) à la posologie quotidienne de 40 mg. Ce traitement vous semble-t-il cohérent ?

RÉPONSES

1. Ces signes sont hautement évocateurs d'une attaque de panique (ou crise d'angoisse). Elle associe de façon variable mais constante des signes somatiques neurovégétatifs à des signes psychiques dominés par l'angoisse et l'impression d'une mort immédiate. La traduction comportementale de ce type de crise demeure en revanche souvent modeste : on note seulement une inhibition, la quête d'une réassurance dans un milieu familial, une sidération ou une agitation psychomotrice. Ce type de crise peut survenir à la suite d'un événement en lui-même mineur dans un contexte général d'épuisement psychique ou de stress (c'est le cas pour cette patiente qui a récemment dû faire face à un déménagement et au décès accidentel de son père) ou, mais ce n'est pas le cas ici, dans un contexte de consommation de psychotropes

de type cannabis ou stimulants (amphétamines et ecstasy, cocaïne et crack), voire simplement de café. Un syndrome de sevrage (pour les drogues comme l'alcool) peut également être à l'origine de telles attaques. Enfin, diverses affections organiques (épilepsie temporale, affections coronaires, dysthyroïdies, phéochromocytome, hypoglycémie) peuvent mimer ou induire des manifestations d'anxiétés aiguës. Il importe donc de faire en toutes circonstances un diagnostic différentiel, en général assez aisé.

2. Le traitement de la crise d'angoisse fait appel aux anxiolytiques. Tous les composés sont actifs dans cette situation mais on adaptera bien sûr la posologie à l'intensité de la crise et à la puissance du produit. La voie orale est toujours préférable à la voie IM, même dans l'urgence. Une injection contribue à dramatiser la crise. On associe à ce traitement médicamenteux une réassurance du sujet, par exemple par une technique de relaxation et de contrôle de la respiration pour éviter la polypnée et l'hyperventilation qui sont profondément anxiogènes. On peut toutefois renouveler la prescription sur une brève période, jusqu'à ce que les signes somatiques cèdent en totalité, soit, en pratique, pendant 24 à 48 heures. Une crise isolée ne justifie absolument pas une prescription prolongée de tranquillisants.
3. Il est connu depuis les travaux de Donald Klein que l'administration d'antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (et sûrement des familles plus récentes) est efficace dans la prévention des attaques de panique. Effectivement, l'indication est ici bien posée car tout indique que cette patiente soit sujette à un trouble panique, syndrome marqué par la répétition des accès aigus d'angoisse et par une anxiété anticipatoire.

Il importe de toujours initier le traitement par une posologie basse, qui sera ensuite augmentée progressivement. Le spécialiste aurait ainsi dû prescrire ici 10 mg/j de paroxétine pendant au moins une semaine avant d'augmenter la dose par paliers de 10 mg pour arriver, selon les cas, à 20, voire 40 mg/j.

Il est aussi possible de prescrire dans cette indication deux benzodiazépines : l'alprazolam (*Xanax*) ou le clonazépam (*Rivotril*). Il est probable que d'autres anxiolytiques pourraient se révéler intéressants dans ce cadre. Il est possible d'associer anxiolytiques et antidépresseurs en début de traitement pour résoudre plus rapidement l'anxiété anticipatoire.

La durée du traitement (antidépresseur ou anxiolytique) ne doit pas être inférieure à 6 mois et ne doit intervenir que lorsque le patient a retrouvé un rythme d'activité normal. La posologie est réduite progressivement, par paliers successifs. Une approche psychothérapique (thérapie cognitivo-comportementale, psychothérapie d'inspiration psychanalytique) peut être judicieuse surtout dans les situations où coexistent des troubles névrotiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- DEBRAY Q., GRANGER B., AZAIS F. — *Psychopathologie de l'adulte*. Masson, Paris, 1998.
- GOFFINET S. — Mécanisme d'action, indications et abus des benzodiazépines anxiolytiques. *Annales Médico-psychologiques*, 1993, 51 (1), 47-63.
- GUELFI J.-D., BOYER P., CONSOLI S., OLIVIER-MARTIN R. — *Psychiatrie*. Collection « Que sais-je ? », Presses Universitaires de France, Paris, 1995.
- LEMPÉRIÈRE Th., FÉLINE A., GUTMANN A., ADÈS J., PILATE C. — *Psychiatrie de l'adulte*. Masson, Paris, 1996.
- Référence médicale opposable 1993-IV.
- ROUILLON F. — Anxiolytiques : principales règles d'utilisation. *La Revue du Praticien*, 1996, 46 (4), 487-490.
- SAUVAGE F., LEJONC J.-L. — Anxiolytiques : principales règles d'utilisation. *Impact Internat*, 1998, 8, 223-227.
- SENON J.-L., RICHARD D. — *Les tranquillisants et les hypnotiques*. Collection « Que sais-je ? », Presses Universitaires de France, Paris, 1997.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	860
Physiopathologie	860
Définition	860
Épidémiologie	860
Classification	860
Clinique	861
Cas de la dépression résistante	862
Traitements utilisés dans les dépressions	862
Classifications	863
Mécanisme d'action	863
Pharmacocinétique	864
Critères de choix thérapeutique	866
Objectifs	866
Chez l'adulte	866
Traitement des dépressions non chroniques, non compliquées	866
Traitement des dépressions chroniques	867
Références médicales opposables	868
Chez l'enfant	868
Chez la personne âgée	868
Optimisation thérapeutique	869
Posologies	869
Doses quotidiennes adultes et enfants	869
Modalités d'administration	870
Prévention de l'iatropathologie	870
Contre-indications	870
Effets indésirables	871
Interactions	873
Surdosages	875
Suivi thérapeutique	876
Pourquoi doser la concentration plasmatique ou sérique des antidépresseurs ?	876
Indications du suivi thérapeutique	876
Quels médicaments doit-on doser ?	876
Facteurs de variation des concentrations plasmatiques des antidépresseurs à l'équilibre	877
CE QU'IL FAUT RETENIR	878
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	879
Références bibliographiques	880

42

Traitement de la dépression

Pascal Odou

*Pharmacien, praticien hospitalier, CH Dunkerque ;
professeur,
biopharmacie et pharmacie clinique,
Lille, France*

Hugues Robert

*Pharmacien,
EPSM Lille-Métropole, Armentières ;
professeur,
biopharmacie et pharmacie clinique,
Lille, France*

Bertrand Decaudin

*Pharmacien, CH Dunkerque ;
chargé de cours,
biopharmacie et pharmacie galénique et hospitalière,
Lille, France*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Définition

Dans la population, la dépression désigne toutes les altérations psychologiques acceptables par les sujets contrairement à la « folie ». Le terme regroupe la nostalgie, le désarroi, les ennuis existentiels, les déceptions sentimentales, les difficultés professionnelles, la tristesse, etc., mais ce n'est pas la définition médicale (Gérard, 1996). En effet, il est normal de réagir aux événements psychiques douloureux par une certaine morosité voire un chagrin, et ce, pendant un temps nécessaire, afin d'enfouir un événement pénible. Ce processus physiologique devient pathologique lorsque la durée et/ou l'intensité dépasse les limites de « la normalité ». Généralement, la dépression se définit comme une maladie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique (encore appelé humeur) dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. Elle entretient chez le patient une impression douloureuse d'impuissance globale, de fatalité pouvant entraîner des symptômes subdélirants à thèmes de culpabilité, d'autodépréciation qui peuvent conduire au suicide (Postel, 1998). La dépression est en réalité un état pathologique comprenant un ensemble de symptômes cliniques précis, une maladie variée dans son expression, sa gravité, ses origines ; et il semble aujourd'hui plus judicieux de parler non pas de la dépression mais des dépressions.

Épidémiologie

Peu d'études existent au niveau français sur l'épidémiologie des dépressions. Les données actuelles montrent que le risque de déprimer augmente avec l'âge, qu'il est plus important chez les femmes que chez les hommes, que ce risque est plus grand chez les personnes vivant seules que chez les sujets vivant en couple, chez les sujets ayant un faible revenu que chez ceux ayant un revenu élevé, etc. En fait, il est montré que la prévalence des dépressions croît avec les situations défavorables (solitude, chômage, célibat, etc.). Ces situations étant de plus en plus fréquentes dans les pays industrialisés, elles contribuent à l'accroissement de cette pathologie dans notre civilisation : 3,1 % de prévalence en 1980-1981 contre 4,7 % en 1991-1992 (Lecomte, 1996). Cette augmentation de la prévalence s'est accompagnée d'une augmentation de la consommation de médicaments puisque 74,5 % des déprimés en 91-92 prenaient des médicaments contre seulement 58,6 % en 80-81. Même si le coût pour un individu n'a pas augmenté en dix ans (de l'ordre de 800 francs pour 3 mois) l'accroissement des patients déprimés a accentué le poids de cette pathologie sur l'économie de Santé (Richard, 1998). Ce poids est accentué par le fait que les déprimés déclarent deux fois plus de maladies somatiques que les patients non déprimés et qu'ils consomment également deux fois plus de médicaments (Zarifian, 1995).

Classification

La classification des maladies dépressives a subi des remaniements importants au cours de ces vingt dernières années, concernant à la fois le contenu et la forme des catégories diagnostiques. Il existe actuellement plusieurs classifications, nous en présenterons trois : la classification étiologique et les classifications actuelles DSM-IV/CIM-10.

► Classification étiologique

Cette classification, qui est la plus ancienne, repose sur des théories étiologiques (Rouillon, 1995 ; Tignol, 1995 ; Camus, 1995 ; Loo, 1996). Elle oppose la dépression endogène, autonome et psychotique à la dépression exogène, réactionnelle et névrotique, ainsi que la dépression primaire à la dépression secondaire (tableau 42.1).

Tableau 42.1. Classification étiologique de la dépression.

En fonction de l'état mental	
Dépression primaire	Chez un sujet sans antécédent psychiatrique
Dépression secondaire	Chez un sujet ayant des antécédents psychiatriques
En fonction des causes	
Dépression endogène ou psychotique	Sans facteur externe apparent
Dépression exogène ou névrotique	Avec des facteurs environnementaux
En fonction de l'évolution	
Dépression bipolaire	Alternance d'épisodes maniaques et hypomaniaques
Dépression unipolaire	Au moins deux phases de dépression entrecoupées par un état normal

► Classifications actuelles DSM-IV/CIM-10

Ces classifications sont athéoriques par rapport à la cause ou la physiopathologie, et se limitent à la description des signes et des symptômes (Guelfi, 1996 ; CIM-10/ICD-10, 1992) (tableau 42.2).

Les dépressions sont classées dans les troubles de l'humeur.

Tableau 42.2. Classifications actuelles DSM-IV/CIM-10.

Dénominations	Codes CIM-10	DSM-IV
Trouble dépressif majeur, épisode isolé	F32.x	296.2x
Trouble dépressif majeur, récurrent	F33.x	296.3x
Trouble dysthymique	F40.1	300.4

Clinique

(Ferreri, 1993)

► Chez l'adulte

• Symptômes thymiques

La dépression est une exagération de la thymie vers le pôle de la tristesse et de l'inertie. Elle se caractérise par une tristesse persistante, irraisonnable, incontrôlable et inconsolable, faite de pessimisme devant l'avenir qui paraît bouché, de regret du passé, etc. L'affectivité est éteinte, les sentiments appauvris et, à l'extrême, il est constaté une anhédonie. La prise de conscience de cet état induit un important sentiment de culpabilité et d'autodépréciation chez le déprimé qui peut alors désirer la mort. La dysphorie peut parfois remplacer l'humeur dépressive avec une irritabilité et une agressivité inhabituelle.

• Symptômes psychomoteurs

L'inhibition psychomotrice est caractérisée par une perte d'élan vital dont les symptômes témoignent d'un ralentissement moteur et psychique global. Tout dans l'attitude du sujet paraît lent, dénué de vivacité. Son activité spontanée est réduite, ses gestes sont lents, sa voix est monotone, sa mimique est pauvre et sa silhouette est sans tenue, affaissée. La pensée est traînante, l'idéation ralentie et les capacités à lire ou soutenir une conversation sont très réduites.

• Symptômes somatiques

Les signes de perturbations somatiques induites par le processus psycho-biologique sont constants et peuvent occuper le devant du tableau clinique retardant ainsi le diagnostic de dépression. Les principaux signes sont l'asthénie, les troubles du sommeil, l'anxiété, l'anorexie, les troubles sexuels avec perte de libido et/ou déviance, troubles cardiaques avec tachycardie, bouffée vasomotrice avec rougeur du visage ou, au contraire, avec bradycardie vagotonique et hypotension. Il peut également y avoir des troubles urinaires et neuromusculaires (crampes, vertiges, etc.) qui confortent le malade dans son autodépréciation.

• Suicide

Les idées de mort sont plus ou moins présentes dans tous les états dépressifs, elles apparaissent comme un aboutissement et un soulagement. Simple fantasme ou velléité (désir passif), elles peuvent également évoluer vers des projets (désir actif), puis vers le passage à l'acte (réalisation) qui peut être minutieusement préparé ou au contraire être une impulsion subite. L'évaluation du risque suicidaire est donc importante chez les patients car la tentative de suicide peut survenir à tout moment. Ce risque n'est pas négligeable puisque 30-35 % des suicidés sont des déprimés (12 000 personnes se suicident chaque année en France) (Hanus, 1992).

► Chez l'enfant

Après avoir été méconnue, voire niée, la notion même de troubles dépressifs chez l'enfant est actuellement bien

établie, elle concerne 2 % des enfants. Les épisodes dépressifs majeurs apparaissent le plus souvent en association avec d'autres troubles mentaux (troubles anxieux, déficit de l'attention, conduite antisociale, etc.). L'expression clinique est spécifique aux enfants (Chauvard, 1996 ; 2^e conférence de consensus en psychiatrie, 1997).

► Chez l'adolescent

Chez l'adolescent, la symptomatologie est polymorphe, les épisodes sont souvent associés à des troubles de l'attention, troubles anxieux ou alimentaires, une conduite antisociale parfois difficile à discerner de la « crise » de l'adolescence. L'existence d'un trouble dépressif dans l'enfance constitue un facteur de risque majeur de survenue d'un autre épisode au cours de l'adolescence (60-80 % de rechute ou de chronicité). À cette période, l'attirance pour l'alcool ou les drogues, ainsi que le comportement suicidaire sont fréquents, ce qui nécessite une vigilance extrême (Corcos, 1998).

► Chez le sujet âgé

La dépression de la personne âgée est fréquente, ennemie majeure de son bien-être et de sa qualité de vie (Hazif-Thomas, 1998 ; Laverdure, 1991 ; Léger, 1998 ; Perivier, 1998). Ses conséquences sont lourdes sur le plan relationnel entre les générations et sur le plan humain avec un repli sur soi, la perte de la pratique des actes de la vie quotidienne, la dépendance ajoutée, la souffrance non exprimée qui peut conduire au suicide. La souffrance dépressive du sujet âgé peut dérouter le clinicien dans la mesure où son mode d'expression s'éloigne fréquemment de celui, plus familier, de l'adulte jeune. De sémiologie pauvre, elle est alors sous-estimée, sous-diagnostiquée et donc sous-traitée. Il existe plusieurs formes atypiques que l'on peut résumer par : des dépressions masquées, des formes cliniques atypiques avec signes d'emprunt à d'autres troubles psychiatriques et des formes frustrées (monosymptomatique).

• Dépressions masquées

Les symptômes dépressifs peuvent être inapparents, les plaintes sont surtout somatiques.

Les dépressions somatogènes (le sujet, guéri d'une affection grave, présente encore une symptomatologie proche de l'accident initial).

Les dépressions pseudodéméntielles (la détérioration des fonctions cognitives rend le diagnostic différentiel difficile avec la démence débutante).

• Formes cliniques atypiques avec signes d'emprunt à d'autres troubles psychiatriques

Les dépressions délirantes (idées de persécution, préjugés, mécanismes interprétatifs et intuitifs).

Les dépressions et troubles du comportement en rupture avec la conduite habituelle et antérieure (alcoolisme, agressivité et irritabilité, intolérance, agitation).

• **Formes frustes (monosymptomatiques)**

► **Dépressions de la ménopause**

Lors de la période ménopausique, 80 % des femmes présentent :

- soit, des troubles fonctionnels liés à la réduction des sécrétions œstrogéniques et aux modifications hypothalamiques ;
- soit, des troubles psychologiques ;
- soit, les deux (Becquet-Jamin, 1996 ; Chaby, 1993).

Ces désordres physiques et psychiques se manifestent par des bouffées de chaleur, des troubles de la vie sexuelle, des céphalées, une transpiration exagérée, des étourdissements, de la nervosité, de l'irritabilité, de l'asthénie, de l'insomnie et des symptômes dépressifs. L'ensemble de ces signes, lorsqu'ils restent discrets, constitue une réaction subnormale contemporaine de la période ménopausique ; le traitement est alors hormonal avec des œstrogènes administrés par voie percutanée et les symptômes régressent en une à deux semaines. L'utilisation d'antidépresseurs est alors inutile. Dans certains cas, le traitement est partiellement ou totalement inefficace et les symptômes plus intenses et plus durables traduisent une dépression réactionnelle non hormonodépendante (anxiété, plaintes hypochondriaques, troubles du caractère, tristesse et désintérêt, culpabilité, ralentissement, etc.). Au traitement hormonal s'ajoutent alors une thérapeutique antidépresseur souvent peu efficace et une psychothérapie.

► **Dépressions particulières**

• **Dépressions saisonnières**

Le trouble affectif saisonnier est caractérisé par une triade symptomatologique : une hypersomnie agitée non réparatrice, un ralentissement psychomoteur, une hyperphagie (Attar-Lévy, 1996).

• **Dépression du *post-partum***

Les dépressions du *post-partum* sont des états dépressifs d'intensité variable survenant dans la première année suivant l'accouchement et touchant 10-15 % des mères. Si dans la majorité des cas, ces épisodes régressent en quelques semaines, 25 % d'entre eux évoluent vers une dépression sévère avec altération de la communication mère – enfant. Elle est caractérisée par une grande fatigue, de l'irritabilité, un détachement émotionnel vis-à-vis du bébé (Bouchontou, 1997).

• **Dépression d'épuisement**

Cette forme décrite par Kielholz en 1957 est absente des classifications actuelles, elle est fondue dans la masse indistincte des états dépressifs sévères. Elle réalise un tableau de dépression tout à fait classique qui s'installe progressivement suite à la répétition de stress, la privation volontaire de sommeil, la méconnaissance de ses limites, l'épuisement affectif et émotionnel ; le syndrome somatique est toujours net et les symptômes psychotiques sont absents (Olivier-Martin, 1996).

• **Dépression et facteurs ethnoculturels**

L'appartenance ethnique et les traditions socioculturelles impriment des originalités symptomatologiques. En effet, la souffrance psychique est une expérience subjective exprimée dans un langage propre et inscrite dans une histoire personnelle, la culture peut affecter l'expérience et la communication des symptômes dépressifs sans toutefois modifier les structures profondes de ceux-ci. Ces différences s'estompent au fur et à mesure que les modèles socio-culturels se rapprochent (Gérard, 1997).

• **Dépression iatrogène**

Ce type de dépression survient lors de médication au long cours. Les médicaments les plus fréquemment responsables de cette pathologie sont : amphétamines, β -bloquants, diurétiques thiazidiques et apparentés, antibiotiques (fluoroquinolones et quinolones, nitroimidazolés), glucocorticoïdes, œstrogènes, œstrogénostatifs, progestatifs et les sulfonamides. Dans la mesure où cela est possible, il convient d'arrêter le traitement en cas de dépression (Thériaque, 1999).

Cas de la dépression résistante

Il existe plusieurs définitions de la dépression résistante. La définition la plus commune pour définir la résistante de la dépression est un « échec du traitement à la dose maximale non toxique, avec une observance confirmée (par le suivi des concentrations plasmatiques par exemple) durant une durée prolongée (supérieure à 8 semaines) ». Il est donc nécessaire de faire une évaluation clinique initiale et une adaptation posologique progressive en respectant les durées d'observation pour chaque palier, soit environ 6 semaines (Hantouche, 1998).

**TRAITEMENTS UTILISÉS
DANS LES DÉPRESSIONS**

Aujourd'hui, il existe trois stratégies principales pour traiter la dépression : la chimiothérapie, l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la psychothérapie. Le choix entre ces trois techniques s'effectue en fonction de 5 critères principaux :

- la rapidité d'action ;
- l'efficacité ;
- la présence de symptômes psychotiques graves ;
- les effets néfastes des traitements ;
- le coût.

Dans les dépressions sévères, il peut être nécessaire d'utiliser temporairement des méthodes contraignantes comme l'hospitalisation, la surveillance continue du patient, et ceci afin de protéger le patient contre sa propre violence ou vis-à-vis de décisions irréversibles qu'il pourrait prendre. Les médicaments et l'ECT sont alors les traitements les plus efficaces à court terme, mais au long cours, les thérapies sociales et psychologiques peuvent avoir de bons résultats pour réduire les risques de rechute. De même, dans le cas

des dépressions réactionnelles, la psychothérapie reste la technique la plus efficace. Même si, dans le cadre de cet ouvrage, nous focalisons notre propos sur les médicaments, les techniques non médicamenteuses ont une place dans la stratégie de correction des dépressions et le lecteur qui désire mieux connaître ces techniques, trouvera des renseignements dans des ouvrages spécialisés.

Classifications

Les antidépresseurs ou thymoanaleptiques sont des médicaments psychotropes aptes à corriger l'humeur dépressive, voire parfois à l'inverser (Senon, 1995). Ils font partie du groupe des psychoanaleptiques ou **stimulants** psychiques mais ne sont pas euphorisants s'ils sont administrés chez un sujet sain. Aujourd'hui, la classification basée sur la structure chimique qui distinguait les antidépresseurs tricycliques, les IMAO et les non tricycliques, non IMAO n'est plus adaptée. En

effet, l'essor dans cette famille de la dernière catégorie ne permet plus une distinction chimique des principes actifs parmi eux. De ce fait, la classification clinique reste la plus adaptée à cette famille en pleine explosion. Indépendamment de leurs propriétés antidépressives, les antidépresseurs possèdent d'autres propriétés latérales qui se manifestent dès l'instauration du traitement. Il s'agit principalement d'action psychostimulante (= action désinhibitrice) ou, au contraire, sédatrice (= action anxiolytique). La classification des médicaments est présentée dans le tableau 42.3.

Mécanisme d'action

Alors que la connaissance des modifications biochimiques induites par les traitements antidépresseurs avance au gré des nouvelles études et des nouvelles molécules, celle du mécanisme précis « antidépresseur » reste encore énigmatique.

Tableau 42.3. Médicaments utilisés dans le traitement des dépressions (d'après Hardy, 1993 ; Dorosz, 2002 ; Thériaque, 2002).

Classes cliniques	Classes biochimiques	Noms de commercialisation	DCI
antidépresseurs psychotoniques	IMAO	<i>Moclamine</i>	moclobémide
		<i>Marsilid</i>	iproniazide
		<i>Humoryl</i>	toloxatone
	tricycliques	<i>Tofranil</i>	imipramine
antidépresseurs intermédiaires	tricycliques	<i>Anafranil</i>	clomipramine
		<i>Prothiaden</i>	dosulépine
	sérotoninergiques	<i>Stablon</i>	tianeptine
		<i>Déroxat</i>	paroxétine
		<i>Floxyfral</i>	fluvoxamine
		<i>Prozac</i>	fluoxétine
		<i>Séropram</i>	citalopram
		<i>Seroplex</i>	escatiloqram
		<i>Zoloft</i>	sertraline
	sérotoninergiques et noradrénergiques	<i>Ixel</i>	milnacipran
		<i>Effexor</i>	venlafaxine
		<i>Norset</i>	mirtazapine
antidépresseurs sédatifs	tricycliques	<i>Elavil, Laroxyl</i>	amitriptyline
		<i>Quitaxon</i>	doxépine
		<i>Surmontil</i>	trimipramine
		<i>Défanyl</i>	amoxapine
	tétracycliques	<i>Athymil</i>	miansérine
		<i>Ludiomil</i>	maprotiline

► **Action aiguë des antidépresseurs**

• **Inhibition de la recapture des amines biogènes**

Les premières molécules antidépresseurs ont été à l'origine de la théorie monoaminergique dans la dépression, suggérant l'existence d'une déficience des monoamines sérotonine et noradrénaline (Costentin, 1993). Bien que remise en question, cette théorie reste prévalente. Cet effet consiste essentiellement en une inhibition du recapture, au niveau de la membrane de la terminaison nerveuse, des amines libérées par l'influx nerveux. Les antidépresseurs s'associent, avec une haute affinité, au transporteur, en lieu et place du médiateur : prévenant la liaison de ce dernier, ils en préviennent la recapture. Dès lors, ils prolongent le temps de séjour synaptique du médiateur, accroissent sa concentration synaptique, augmentent ses chances d'entrer en contact et de stimuler les récepteurs postsynaptiques. La transmission aminergique est ainsi facilitée. Il est possible de distinguer les antidépresseurs selon le type de recapture sur lequel ils agissent :

- **sur la recapture de la sérotonine :**
 - les tricycliques possédant une amine tertiaire : imipramine, amitriptyline, clomipramine, doxépine, etc.,
 - les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline : activité spécifique ;
- **sur la recapture de la noradrénaline :**
 - les tricycliques avec une amine secondaire (désipramine, nortriptyline, etc.),
 - maprotiline : activité quasi spécifique ;
- **sur la recapture de la dopamine :** l'amineptine inhibait la recapture de la dopamine. La majorité des tricycliques sont sans effet à ce niveau (*Survector*, retiré du marché pour cause d'usage abusif).
- **sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :**
 - les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA) : milnacipran, venlafaxine.

• **Inhibition du contrôle négatif de la libération de la noradrénaline**

Le dernier antidépresseur commercialisé en France possède un mécanisme d'action un peu différent. La mirtazapine bloque les récepteurs α_2 présynaptiques des fibres noradrénergiques ce qui entraîne une augmentation de la libération de la noradrénaline dans la fente synaptique. Cette augmentation de la noradrénaline dans la fente synaptique stimule les récepteurs α sur les fibres présynaptiques sérotoninergiques d'où libération de sérotonine dans la fente synaptique et stimulation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques 5 HT1, les 5HT2 et les 5HT3 étant bloqués par la mirtazapine.

• **Diminution du catabolisme des amines biogènes**

Un dernier mode d'action est celui des IMAO. Ces derniers bloquent la dégradation des amines biogènes par la

monoamine-oxydase, principale enzyme de leur catabolisme. De ce fait, la durée d'action de ces amines est prolongée, d'où une augmentation de concentration, ce qui accroît la transmission monoaminergique défaillante dans la dépression.

Cependant, ces explications sont très parcellaires car les effets sur la concentration synaptique en neurotransmetteurs et au niveau des récepteurs sont rapides, alors que l'effet clinique des antidépresseurs est retardé et n'apparaît qu'après plusieurs semaines d'administration ; d'où l'intérêt des hypothèses sur le mode d'action au long cours.

► **Action chronique des antidépresseurs**

L'impossibilité d'expliquer l'action d'un traitement chronique par antidépresseur uniquement par l'augmentation des neurotransmetteurs et la régulation des récepteurs correspondants soutient l'hypothèse selon laquelle cette action implique les voies de signalisation intracellulaire (Duman, 1997). Des hypothèses impliquant certaines cibles intracellulaires ont été proposées, plus particulièrement le système de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), le facteur de transcription *cAMP Response Element Binding Protein* (CREB), la neurotrophine *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), la voie des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) et la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Le mécanisme d'action serait le suivant : les traitements antidépresseurs activeraient la voie de l'AMPc qui provoquerait la phosphorylation de CREB (Perez, 1989). Cette action entraînerait alors l'augmentation de l'expression génique du BDNF (Finkbeiner, 1997). Ce dernier, en se fixant sur son récepteur TrkB, activerait la cascade ERK/MAPK (Yuan et Yankeer, 2000). Il s'ensuivrait une augmentation de l'expression génique de Bcl-2 (Bonni, 2000) ainsi qu'une inactivation de la protéine pro-apoptotique BAD (Manji, 2000). Cette théorie est d'autant plus séduisante qu'elle permet d'expliquer par un seul mécanisme l'action antidépressive de l'ECT et de tous les antidépresseurs, tout en montrant que les autres psychotropes n'entraînent pas ce phénomène (Rogue, 1997 ; Radat, 1998 ; Duman, 1997).

Pharmacocinétique

L'ensemble des principaux paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 42.4.

► **Tricycliques et apparentés**

L'absorption des tricycliques est bonne mais ils subissent un très fort premier passage hépatique sujet à de grandes variabilités interindividuelles. C'est ce qui conduit à des fluctuations importantes de la biodisponibilité pour un même principe actif. Les antidépresseurs sont des principes actifs très lipophiles ce qui explique leur passage dans les organes fortement irrigués (poumon, rein, cœur). De ce fait, le volume de distribution est important de l'ordre de 10 à 20 L/kg. Cette forte diffusion explique les concentrations plasmatiques très faibles rencontrées avec les antidépresseurs (centaine de nanogrammes/L de sang).

Tableau 42.4. Principaux paramètres pharmacocinétiques des antidépresseurs
(d'après Fabre, 1990; Bonnet, 1997; Massoubre, 1997; Dossier Ixel; Dossier Effexor; Dossier Mirtazapine).

	BD (%)	LP (%)	Vd (L/kg)	Métabolite actif	T1/2 mère	T1/2 fille
amitriptyline	30-60	96	5-10	Oui	9-46 h	17-56 h
imipramine	29-77	92	15-30	Oui	6-28 h	2-54 h
clomipramine	30-50	97,6	7-20	Oui	15-62 h	> 35 h
doxépine	13-45	75-20	10-30	Oui	8,2-24,5 h	
trimipramine	30-50	95	31	Non	10-13 h	
dosulépine			10-30		14-40 h	
miansérine	≈ 30	90	15,7-27,5	Non	17 h	
maprotiline	30-65	85-90	22,6	Non	27-58 h	
tianeptine	100	94	0,77	Non	2,5 h	
citalopram, escitalopram	80-100	< 80	12-16	Oui	33-36 h	49 h (DMC) 102 h (DDM)
fluoxétine	70-85	95	20-42	Oui	2-7 j	7-15 j
fluvoxamine	60	77	5-20	Non	15-22 h	
paroxétine	50	95	8-28	Non	20-24 h	
sertraline	88	99	20	Non	26 h	
milnacipran	85	13	5	Non	8 h	
venlafaxine	10	25-30	7,5	Oui	5 h	11 h
mirtazapine	50	85	?	oui	15-65 h	15-65 h
moclobémide	60-80	50	1-1,5	Non	1-2 h	

BD : biodisponibilité; LP : liaison aux protéines plasmatiques; VD : volume de distribution; T1/2 mère : demi-vie du produit actif; T1/2 fille : demi-vie du métabolite. DMC : déméthylcitalopram; DDM : didéméthylcitalopram.

Les antidépresseurs tricycliques sont des médicaments basiques, ils vont donc se fixer sur l'albumine mais également sur les protéines α 1-glycoprotéines. Hormis les états inflammatoires, la fraction liée aux protéines fluctue peu pour un même médicament. La fraction liée aux protéines plasmatiques est comprise entre 80 et 95 %. Tous les antidépresseurs tricycliques subissent une forte métabolisation (hydroxylation, déméthylation, etc.). Cette métabolisation est médiée principalement par le cytochrome P450 1A2, 2D6 et 3A4. Cette métabolisation peut former des métabolites actifs : les amines tertiaires donnant des amines secondaires, actives, qui sont à leur tour éliminées en dérivés inactifs. Ces antidépresseurs subissent un cycle entéro-hépatique dont l'importance varie d'un sujet à l'autre et avec l'âge. Ces principes actifs et leurs métabolites sont principalement éliminés par le rein (entre 95 et 99 %). Cette élimination est pH dépendante, l'acidité des urines favorisant l'élimination. Les demi-vies d'élimination sont plus élevées avec les amines tertiaires qu'avec les amines secondaires tout en étant moyennes du fait des clairances systémiques très importantes (300 à 1 200 mL/unité) qui compensent les volumes de distribution importants.

► Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'absorption des ISRS par le tractus gastro-intestinal est plus lente qu'avec les autres antidépresseurs, mais la biodisponibilité est bonne à très bonne (50 à 100 %). Les ISRS comme

les antidépresseurs tricycliques sont très lipophiles, d'où une diffusion très importante dans les tissus très irrigués par le sang. Le volume de distribution est important et du même ordre que celui des tricycliques (5 à 40 L/kg). Du fait de leur lipophilie, les ISRS ont une liaison protéique forte (80 à 99 %). Étant donné leur fort volume de distribution, les conséquences cliniques d'une interaction à ce niveau sont peu probables. Tous les ISRS sont métabolisés au niveau hépatique. Néanmoins, il existe une très grande différence entre les voies de métabolisation empruntées par ces principes actifs. Les principaux cytochromes P450 responsables de leur métabolisation sont : le 1A2, 2C19, 2D6 et le 3A4. Cette métabolisation entraîne la formation de métabolites actifs uniquement pour la fluoxétine et le citalopram. Hormis la fluvoxamine pour laquelle l'élimination est purement rénale, tous les autres ont une élimination mixte biliaire et rénale, l'élimination rénale fluctuant selon les principes actifs entre 15 et 80 %. Quant aux demi-vies d'élimination, elles sont très variables, surtout si l'on tient compte des métabolites actifs, de 20 à 30 heures pour la fluvoxamine et paroxétine, jusqu'à 360 heures pour la fluoxétine et son métabolite actif.

► Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Comme les deux classes précédentes, l'absorption des ISRSNA est très bonne (> 80 %). La biodisponibilité est très importante, elle est supérieure à 85 %. La variabilité interindividuelle est limitée avec le milnacipran, elle est par contre plus importante avec la venlafaxine qui subit un premier pas-

sage hépatique important. Les ISRSNA ont des volumes de distribution importants mais plus faibles que les 2 classes précédentes (5 à 9 L/kg). Par contre, la liaison aux protéines plasmatiques est faible pour cette classe (15 à 30 %). Le milnacipran comme la venlafaxine est métabolisé au niveau hépatique mais les métabolites sont inactifs et en faible proportion. Quant à la venlafaxine, sa métabolisation est médiée par le cytochrome P450 2D6. L'élimination des deux ISRSNA est essentiellement rénale (> 90 %) et les demi-vies sont courtes comparées aux 2 classes précédentes (5-10 h).

► La mirtazapine

La biodisponibilité de ce nouvel antidépresseur est moins bonne que les classes précédentes (environ 50 %). Toutefois la résorption est rapide avec un pic plasmatique situé 2 heures après la prise orale du médicament. La fixation aux protéines plasmatiques est plus élevée que les classes précédentes de l'ordre de 85 %. L'élimination est plus lente que dans les 2 classes précédentes (15-65 heures). La mirtazapine est fortement métabolisée au niveau hépatique par les cytochromes 2D6, 1A2 et 3A4. Le métabolite déméthylé est actif. L'élimination de la mirtazapine est majoritairement rénale.

► Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Seule la cinétique des deux IMAO encore utilisés en thérapeutique (toloxatone et moclobémide) sera détaillée. Les IMAO ont une résorption digestive très rapide avec un pic plasmatique situé 30 et 60 min après une administration orale. La fixation aux protéines plasmatiques est moyenne (50 %). Le volume de distribution est également plus faible que celui des classes précédemment décrites. Il se situe autour de 1-1,5 L/kg. Par contre, ce sont des principes actifs très fortement métabolisés (> 90 %). Les métabolites formés sont éliminés par voie rénale principalement. Les demi-vies sont très courtes pour ces deux principes actifs (1-2 h).

► Autres antidépresseurs

Cette catégorie est très hétérogène. Néanmoins, l'absorption est rapide avec un pic plasmatique en général inférieur à 2 heures. Ces principes actifs sont généralement lipophiles, d'où une fixation importante aux protéines plasmatiques (> 85 %). Par contre, les volumes de distribution sont très variables, allant de 0,5 à 3 L/kg pour la miansérine. Tous ces principes actifs sont fortement métabolisés par le foie. De nombreux isoenzymes des cytochromes P450 participent à cette métabolisation. L'élimination s'effectue essentiellement sous forme de métabolites par voie urinaire.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

OBJECTIFS

Les objectifs principaux du traitement des dépressions sont par ordre de priorité (Greene, 1996) :

- prévenir le suicide ;
- identifier les causes organiques possibles, telles que les maladies chroniques ;
- sélectionner le traitement symptomatique le mieux adapté à la détresse du patient ;
- analyser l'environnement social, familial et financier du patient ;
- initier des traitements efficaces au long cours.

CHEZ L'ADULTE

Traitement des dépressions non chroniques, non compliquées

La multiplication des traitements et la multiplicité des habitudes thérapeutiques font qu'il existe de nombreuses stratégies pour soigner la dépression. Le schéma thérapeutique général présenté (figure 42.1) est la synthèse des textes publiés par trois organismes de référence : l'Agence nationale du développement de l'évaluation médicale (ANDEM, 1996), *The American Psychiatry Association* (APA, 1993) et *The Agency for Health Care Policy and Research depression in primary care*.

► Choix de la thérapeutique en phase aiguë

En absence de données ayant validé l'efficacité de la **psychothérapie** dans les dépressions majeures, il n'est pas recommandé de traiter une dépression majeure par une psychothérapie. La psychothérapie sera réservée aux dépressions minimales ou modérées, non psychotiques, non chroniques et si le patient le désire.

Le traitement de première intention dans la dépression majeure modérée à sévère est la **chimiothérapie**. Les essais cliniques n'ont pas montré de différence d'efficacité entre les différentes classes, le premier choix est donc fonction des habitudes du clinicien. Il est néanmoins courant d'utiliser les tricycliques pour les dépressions semblant très sévères, notamment lorsque le patient est hospitalisé.

La **photothérapie** peut être utilisée en première intention dans les dépressions saisonnières. Néanmoins, tous les antidépresseurs sont efficaces dans cette indication. C'est donc le médecin en fonction du patient qui décidera du traitement adapté.

Enfin, l'**électroconvulsivothérapie** n'est pas un traitement de première intention pour la dépression majeure même sévère. Par contre, elle le devient lorsque la dépression sévère est associée à des troubles psychiatriques.

► Choix de la thérapeutique de consolidation et d'entretien

Un patient qui a répondu à un traitement poursuit ce même traitement durant 4 à 9 mois après avoir retrouvé un état de bien-être normal. Si une rechute survient au-

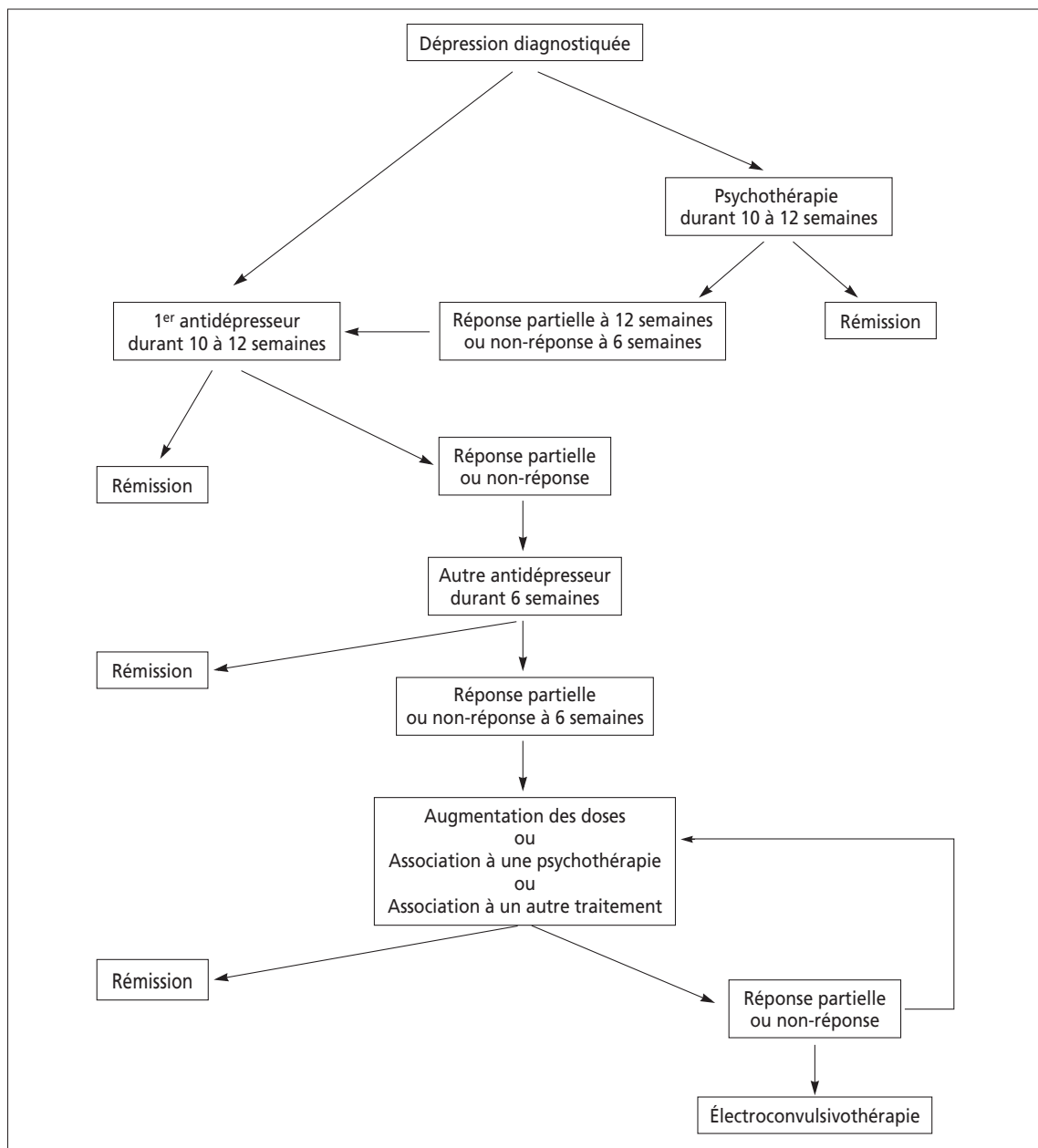


Figure 42.1. Stratégie thérapeutique générale dans le traitement de la dépression non chronique non compliquée.

delà de cette période, le patient peut répondre à ce même traitement : le premier traitement de la rechute devra donc être le dernier traitement efficace. Les patients qui ont un passé avec au moins trois dépressions ont un risque de chronicité de 90 %. Il est alors nécessaire de réaliser un traitement d'entretien ; ce traitement est alors le même, à la même dose que celui qui a corrigé l'état dépressif aigu.

Traitement des dépressions chroniques

Les dépressions chroniques regroupent plusieurs entités : la dysthymie, les dépressions majeures chroniques (> 2 ans), les dépressions majeures récurrentes. Une classification des stades de résistance avec les traitements correspondant a été proposée par certains auteurs (Hantouche, 1998 ; Rush, 1997 ; Thase, 1997 ; Mann, 2005) (tableau 42.5).

Tableau 42.5. Stade de résistance et traitements correspondants.

Stades	Caractéristiques	Traitements
Stade 1	Résistance à une monothérapie antidépressive utilisée à dose efficace pour une durée efficace	Nouvelle monothérapie mais de classe différente
Stade 2	Résistance à une seconde classe d'antidépresseur	Antidépresseurs tricycliques
Stade 3	Échec d'un traitement par ISRS, d'un autre traitement, et d'un tricyclique	– Ajout d'un antidépresseur de classe différente – Ajout de lithium, ou d'un antipsychotique atypique, ou de lamotrigine ou d'hormone T3 – Ajout du pindolol également efficace – IMAO
Stade 4	Résistance à un protocole de stade 3	Électroconvulsivothérapie avec au minimum 12 chocs avant de parler d'inefficacité
Stade 5	Résistance à l'électroconvulsivothérapie	Le traitement est alors difficile : clomipramine + privation de sommeil + photothérapie

Références médicales opposables

(1997, mise à jour Afssaps, 2003)

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales, etc.) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les TOC, l'énurésie de l'enfant et les algies rebelles sont exclus de ce thème.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, à un antidépresseur : un anxiolytique, un hypnotique, un thymorégulateur ou un neuroleptique. Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.
2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur à doses antidépressives, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.
3. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de six mois, après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.

psychothérapique, et que chez l'adolescent seules les dépressions caractérisées d'intensité sévère devront être traitées par des antidépresseurs.

Les produits utilisés sont :

- amitriptyline (*Laroxyl, Elavil*) : seul produit à avoir une AMM pour les enfants de moins de 15 ans ;
- clomipramine (*Anafranil*) ; toutefois, les imipraminiques n'ont pas montré d'efficacité dans le trouble dépressif majeur ;
- miansérine (*Athymil*) : surtout pour les dépressions associées à une forte anxiété ;
- maprotiline (*Ludiomil*) ;
- ISRS : suite à une réévaluation publiée en 2005, l'Agence européenne du médicament modifie toutes les monographies des ISRS et apparentés afin de déconseiller ces médicaments dans cette classe d'âge (< 18 ans, en raison d'une augmentation du risque de comportement suicidaire, surtout en début de traitement). Toutefois, en juin 2006, l'EMA a modifié cette position en recommandant l'extension d'AMM de la fluoxétine (*Prozac*) au traitement des épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée à sévère chez les enfants âgés de 8 ans ou plus, pour lesquels un traitement de type psychothérapeutique n'est pas suffisant. Aucun ISRS n'a d'AMM dans cette indication en France.

CHEZ L'ENFANT

La deuxième Conférence de consensus en psychiatrie sur les troubles dépressifs chez l'enfant (2^e Conférence de consensus en psychiatrie, 1997) a établi que « seuls les tableaux sévères et durables des dépressions, entravant le fonctionnement psychosocial, faisant courir des risques vitaux au sujet (suicide, par exemple, d'autant plus que des antécédents de suicide réussi existent dans la famille) non ou peu réactifs aux interventions psychothérapeutiques justifieraient la prescription des antidépresseurs. » Dans sa fiche de bon usage de février 2006, l'Afssaps rappelle que chez l'enfant le traitement de première intention est

CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

La prescription des antidépresseurs chez le sujet âgé doit prendre en compte le terrain particulier de cette catégorie de patient : d'une part, l'élimination est souvent réduite (insuffisance rénale et/ou hépatique) et d'autre part, le sujet âgé est beaucoup plus sensible aux effets latéraux des antidépresseurs qu'un adulte jeune (Barbeau, 1991). En première intention, la prescription d'ISRS ou ISRSNA sera favorisée, en raison de la faible cardiotoxicité et de leur bonne maniabilité. Tous les ISRS sont efficaces dans les dépressions des personnes âgées (Bonnet, 1997). Le choix se fera en fonction de la demi-vie des produits ou de leur

métabolite actif. La posologie d'initiation sera la même que l'adulte sauf chez le sujet âgé fragile pour qui il est recommandé d'initier le traitement avec des doses minimales, et de les augmenter progressivement en s'adaptant à la tolérance du patient (Micas, 2003). Le traitement pourra être très prolongé s'il est bien supporté (Reynold, 2006).

Les antidépresseurs tricycliques sont indiqués en deuxième intention, en cas d'échec des traitements précédents ou s'il s'agit d'une dépression mélancolique (Micas, 2003).

Les amines tertiaires (amitriptyline *Laroxyl*, *Elavil*, imipramine *Tofranil*) sont du fait de leurs propriétés anticholinergiques à éviter chez les sujets âgés : diminution du transit intestinal, dessèchement des selles (risque de faecalum) et sont totalement contre-indiquées en cas de glaucome à angle fermé ou d'adénome prostatique. De plus, les propriétés anticholinergiques peuvent entraîner une confusion, surtout chez les patients atteints de pathologie dégénérative comme la

maladie d'Alzheimer. Dans ce cas les amines secondaires seront favorisées (désipramine *Pertofran*). Il sera alors indispensable de faire attention aux hypotensions orthostatiques. Les IMAO sont peu utilisés en gériatrie du fait de leurs effets indésirables.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

POSOLOGIES

Doses quotidiennes adultes et enfants

Les posologies antidépresseurs quotidiennes (Doros, 2006 ; Vidal, 2006) sont présentées dans le tableau 42.6.

Tableau 42.6. Posologies des antidépresseurs.

DCI	Formes orales	Formes injectables (par ampoule)	Posologies adulte quotidiennes	Posologies enfant quotidiennes
moclobémide	Comprimé sécable 150 mg		300-600 mg en 2 ou 3 prises	
iproniazide	Comprimé quadrisécable 50 mg		25-150 mg	
imipramine	Comprimé 10, 25 mg		50-150 mg	10-30 mg (> 4 ans)
clomipramine	Comprimé 10, 25 mg Comprimé à libération prolongée 75 mg sécable	Solution IV/IM 25 mg	20-300 mg max 75 mg/prise	10-30 mg (> 4 ans)
dosulépine	Gélule 25 mg Comprimé 75 mg		75-150 mg en 1 à 3 prises	
tianeptine	Comprimé 12,5 mg		37,5 mg en 3 prises	
paroxétine	Comprimé sécable 20 mg		20-40 mg en 1 prise	
fluvoxamine	Comprimé sécable 50, 100 mg		100-300 mg en 1 prise	
fluoxétine	Gélule 20 mg Solution buvable 20 mg/5 mL		20 mg en prise	
citalopram	Comprimé sécable 20 mg Solution buvable à 40 mg/mL	Solution IV 20, 40 mg	20 60 mg en 1 prise	
escitalopram	Comprimé 5, 10 et 20 mg Solution buvable à 10 mg/mL		5-20 mg en 1 prise	
sertraline	Gélule 50 mg		50 200 mg en prise	**
milnacipran	Gélule 25, 50 mg		50 100 mg en 2 prises	
venlafaxine	Comprimé 25, 50 mg Comprimé à libération prolongée 37,5 mg		75 300 mg en 1*ou 3 prises	
mirtazapine amitriptyline	Comprimé 15 mg Comprimé 25, 50 mg Gouttes à 4 % : 1 mg/gouttes	Solution IV/IM 50 mg	15-45 mg en 1 ou 2 prises 25-250 mg en 1 à 3 prises	10-30 mg (> 4 ans) ***
doxépine	Comprimé sécable 10, 50 mg Gouttes à 1 % : 0,5 %/mL	Solution IV/IM 25 mg	25-400 mg en 1 à 3 prises	0,5-1 mg/kg (> 4 ans)
trimipramine	Comprimé sécable 25 et 100 mg Gouttes à 4 % : 1 mg/goutte	Solution IM 25 mg	50-400 mg en 1 à 4 prises	

Tableau 42.6. Posologies des antidépresseurs.

DCI	Formes orales	Formes injectables (par ampoule)	Posologies adulte quotidiennes	Posologies enfant quotidiennes
miansérine	Comprimé 10, 30, 60 mg sécable		30-90 mg max 60 mg/prise	1 mg/kg
maprotiline	Comprimé sécable 25, 75 mg	Solution IV 25 mg	50-150 mg en 1 à 3 prises	1-3 mg/kg (> 5 ans)

* Avec la forme à libération prolongée. ** Produit ayant l'AMM pour les TOC en pédiatrie. *** Seul produit à avoir l'AMM en pédiatrie pour la dépression.

Modalités d'administration

► Administration orale

En général, les antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires sont administrés le matin et dans tous les cas avant 17 heures. Par opposition, les agents sédatifs sont administrés le soir (Dorosz, 2002 ; APHIF, 1998). Le non-respect de l'intégrité de la forme galénique peut entraîner des conséquences sur l'efficacité *via* la cinétique et/ou sur la tolérance du traitement. Les conseils « ne pas écraser, à avaler sans croquer ni sucer avec un peu d'eau » peuvent être donnés pour les antidépresseurs suivants pour des raisons organoleptiques et/ou de tolérance et pour des raisons de modification de cinétique

• Pour des raisons organoleptiques et/ou de tolérance

- Anafranil, désipramine, imipramine, mirtazapine : goût amer du principe actif.
- Fluvoxamine : propriété irritante du principe actif.
- Miansérine : anesthésie de contact de la muqueuse buccale.

• Pour des raisons de modification de cinétique

- Clomipramine, venlafaxine, et Viloxazine à libération prolongée.
- Tous les ISRS, IMAO doivent être pris pendant ou juste après le repas.

En ce qui concerne les enfants, l'administration d'antidépresseur doit se faire sous couvert d'un suivi thérapeuti-

que. De plus, afin d'éviter les surdosages, la posologie sera débutée à des doses très faibles et augmentée très lentement. Enfin, pour éviter les pics, les doses seront divisées volontairement en 3 ou 4 prises par jour (2^e Conférence de consensus en psychiatrie, 1997).

► Administration parentérale

Il existe très peu de spécialités administrables par voie parentérale (Dorosz, 1998 ; Vidal, 2002 ; APHIF, 1998). Néanmoins, il est possible d'en distinguer trois groupes :

- administrable que par voie IM : trimipramine ;
- administrable par voie IM et IV : clomipramine, amitriptyline, doxépine ;
- administrable que par voie IV : citalopram et maprotiline.

En ce qui concerne la voie IM, les solutions sont généralement prêtes à l'emploi et sont injectées par piqûre dans les fesses. En ce qui concerne la voie IV, le mode d'utilisation est généralement la perfusion lente. Les différents diluants, stabilité, durées et volumes de perfusion sont précisés dans le tableau 42.7.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Contre-indications

(Vidal, 2006)

► Communes à tous les antidépresseurs

- hypersensibilité au produit ;
- association avec les IMAO non sélectifs ;
- grossesse, allaitement (innocuité non démontrée) ;

Tableau 42.7. Caractéristiques des formes perfusées par voie intraveineuse.

DCI	Noms de commercialisation	Diluants	Durées de conservation	Durées et volumes de perfusion
clomipramine	Anafranil	Glucose 5 % NaCl 0,9 %	3 heures	2-2 h 30 2-3 amp/250 mL
maprotiline	Ludiomil	Glucose 5 % NaCl 0,9 %	4 heures	2-3 h 2-3 amp/250 ou 500 mL
amitriptyline	Laroxyl	Glucose 5 % NaCl 0,9 %	24 heures	2-2 h 30 1-2 amp/250 ou 500 mL
doxépine	Quitaxon	Glucose 5 % NaCl 0,9 %		1-4 amp/125 ou 250 mL
citalopram	Séropam	Glucose 5 % NaCl 0,9 %		20 mg/heure

- tenir compte des interactions médicamenteuses ;
- enfant, adolescent de moins de 18 ans, mise en garde sur l'augmentation du risque de comportement suicidaire, association déconseillée.

► Imipraminiques

- glaucome à angle fermé ;
- rétention urinaire par obstacle urétrorprostatique ;
- employer avec prudence chez les patients cardiaques ou athéromateux.

► IMAO

• IMAO non sélectifs

- hypertension artérielle, phéochromocytome ;
- insuffisance hépatique, antécédents d'hépatites dues aux IMAO ;
- sujet âgé ou avec des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ;
- syndrome délirant, agitation maniaque, alcoolisme chronique ;
- certaines associations.

• IMAO sélectifs

- association aux sympathomimétiques.

► ISRS

- insuffisance rénale sévère en l'absence de données (concerne le citalopram *Séropam*).

► ISRSNA

- rétention urinaire par obstacle urétrorprostatique (concerne le milnacipran) ;
- venlafaxine déconseillée en cas de cardiopathie électrolytique ou d'hypertension artérielle.

Effets indésirables

Quelle que soit la thérapeutique, les médicaments entraînent des effets indésirables. Le traitement de la dépression étant un traitement long, il est indispensable dans le suivi du patient de prendre en compte ces effets car ils peuvent nuire à l'observance avec, comme corollaire, un risque d'aggravation de la dépression (Loo, 1995).

► Effets psychiques

Fatigue. — Elle est difficilement différenciable de l'inhibition psychomotrice initiale, elle est cependant fréquente en début de traitement surtout avec les antidépresseurs sédatifs et intermédiaires.

Recrudescence anxieuse. — Avant l'amélioration thymique de la maladie, les antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires peuvent entraîner une recrudescence anxieuse capable de favoriser le passage à l'acte suicidaire ; en fonction de la clinique, il pourra être utile de coprescrire des tranquillisants (benzodiazépines) ou des neuroleptiques sédatifs.

Troubles de la vigilance et du sommeil. — Les dérivés psychotoniques et intermédiaires peuvent induire insomnie, nervosité et hyper-réactivité ; il convient donc de toujours les administrer avant 17 h. Les antidépresseurs (mirtazapine, et surtout les sédatifs) peuvent être responsables d'une altération cognitive par le biais d'une atteinte de la vigilance, en rapport avec leur effet sédatif, avec somnolence pouvant perturber les fonctions psychomotrices et entraîner des troubles mnésiques liés à leurs effets anticholinergiques (essentiellement les antidépresseurs tricycliques) (Bazin, 1994).

Levée de l'inhibition psychomotrice. — Pendant les premières semaines de traitement, l'activité désinhibitrice (levée du ralentissement et des inhibitions) précède de plusieurs jours le redressement de l'humeur (restauration des intérêts, atténuation de la douleur). Toutes les conditions sont alors réunies pour l'actualisation d'un projet suicidaire. Il convient d'être particulièrement vigilant et d'adapter les traitements sédatifs selon les besoins.

Augmentation du comportement suicidaire. — Chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (*Prescrire*, 2006).

Virage maniaque. — Il correspond au passage de la dépression à l'excitation euphorique caractéristique des bipolaires mais peut survenir chez l'unipolaire. Il impose l'arrêt de l'antidépresseur et le recours au lithium ou à un neuroleptique.

Confusion mentale. — Elle est souvent le résultat d'un surdosage dû à une erreur posologique, à une insuffisance d'élimination (hépatique ou rénale) ou encore à une inhibition enzymatique lors d'une association médicamenteuse. Toute suspicion entraîne l'arrêt du traitement et dans la mesure du possible une évaluation des concentrations sanguines. Cet effet est surtout rencontré chez les personnes âgées.

Délire. — Les hallucinations, les délires peuvent révéler une psychose sous-jacente à la dépression. Cette situation est essentiellement rencontrée avec les antidépresseurs psychotoniques et notamment les IMAO. Il faudra alors revoir le traitement et utiliser préférentiellement un antidépresseur sédatif.

► Effets neurologiques

Tremblement. — Cet effet est fréquemment rencontré avec les tricycliques chez des sujets prédisposés (sujets âgés, ayant des antécédents). Ce sont essentiellement des tremblements digitaux fins gênant les mouvements de précision. L'apparition de tremblements larges atteignant les membres inférieurs, la tête et le tronc, signe une intoxication. Il est alors indispensable d'arrêter le traitement.

Effets extrapyramidaux. — De rares effets extrapyramidaux ont été décrits avec les ISRS (0,1 à 0,2 %) : dystonie aiguë chez les sujets jeunes, akathisie et syndrome parkinsonien chez les sujets âgés, aggravation du Parkinson.

Action proconvulsivante. — Une incidence plus élevée des convulsions est observée avec les antidépresseurs les

plus anticholinergiques (tricycliques à fortes doses chez un sujet âgé), le risque étant plus faible pour les antidépresseurs atypiques. Les antidépresseurs ont la capacité de baisser le seuil épileptogène. Les IMAO peuvent augmenter ce risque uniquement en cas d'association à la tyramine entraînant une crise hypertensive (peu fréquent) (Monstratuc, 1996).

► Effets digestifs

Effets anticholinergiques. — Ils sont surtout fréquents avec les antidépresseurs à forte composante anticholinergique (imipraminiques). La sécheresse buccale favorise l'inobservance, la carie dentaire, les glossites et les stomatites. Ces dernières sont liées à l'hyposialorrhée iatrogène engendrée par ces antidépresseurs et à une carence associée, iatrogène ou non, en vitamine B. Enfin, ces médicaments peuvent diminuer le péristaltisme intestinal entraînant une constipation voire un *iléus paralyticus* si cet effet n'est pas traité.

Perturbations hépatiques. — La perturbation des enzymes hépatiques est favorisée par certaines prédispositions ou par certaines coprescriptions d'inducteurs enzymatiques. Ces perturbations de la fonction hépatique sont observées plus fréquemment avec certains tricycliques et IMAO.

Troubles digestifs. — Les nausées et vomissements sont fréquents en début de traitement avec les ISRS et ISRSNA qui stimulent l'*area postrema* (effet sérotoninergique). Ces effets s'estompent généralement en une à deux semaines.

► Effets cardiovasculaires

Cette toxicité s'exerce par des effets anticholinergiques, adrénolytiques ou par une toxicité directe sur la conduction myocardique.

Troubles tensionnels. — Les IMAO irréversibles, les tricycliques α -adrénolytiques et la maprotiline (*Ludiomil*) peuvent entraîner une hypotension orthostatique se manifestant par des vertiges et des pertes de connaissance. Par opposition, des crises hypertensives peuvent être observées lors du non-respect des contre-indications aux IMAO. Elles sont dues à une inhibition du catabolisme des amines pressives (adrénaline, dopamine, etc.) par les IMAO et à la potentialisation de celles-ci par un autre principe actif (sympathomimétique α et β , lévodopa).

Troubles du rythme. — Une tachycardie discrète et sans conséquence fonctionnelle peut être observée, elle est secondaire à l'hypotension ou à l'effet anticholinergique. Des perturbations de l'électrocardiogramme sont rencontrées. Elles sont variables dans leur fréquence et leur gravité. Elles s'observent surtout avec les tricycliques (effet quinidine *like*) et peuvent aller jusqu'aux troubles ventriculaires à type torsades de pointes, il convient par prudence de faire un ECG avant de traiter une personne à risque et de respecter les contre-indications médicamenteuses.

► Troubles génito-urinaires

Dysurie. — Elle survient surtout chez l'homme lors de l'utilisation des antidépresseurs anticholinergiques. Cette dysurie

peut aller jusqu'à l'anurie par rétention aiguë d'urine dans la vessie. Les conséquences de l'adénome prostatique seront également potentialisées par ces traitements.

Troubles sexuels. — Difficilement différenciables des troubles sexuels induits par la dépression : il peut être observé une dysménorrhée, une baisse de la libido ou une frigidité chez la femme, une difficulté à l'érection et un retard à l'éjaculation, voire une impuissance chez l'homme.

► Divers

Troubles oculaires. — Les troubles oculaires se manifestent par des perturbations de l'accommodation, des poussées glaucomateuses, une sécheresse oculaire qui sont principalement dues à la composante anticholinergique (donc fréquentes avec les tricycliques, moindres avec les autres). Ces effets régressent à l'arrêt du traitement. Aucun effet indésirable oculaire ne semble avoir été décrit avec les IMAO (Bagheri, 1994). Hypertension intraoculaire avec les ISRS (effet rare).

Troubles hématologiques. — Il s'agit surtout de cas isolés rarissimes. Des éosinophilies ont été rapportées sous tricycliques en début de traitement. Des agranulocytoses ou leucopénies sous certains tricycliques, (maprotiline, miansérine) ont été exceptionnellement décrites.

Hémorragies et ISRS. — L'observation de rares cas graves de purpura, hémorragies digestives et cérébrales conduisent à porter une attention particulière chez les patients avec antécédents d'anomalies de l'hémostase et en cas d'association avec les médicaments qui peuvent augmenter le risque de saignement.

Troubles métaboliques. — Une perturbation du poids n'est pas rare sous antidépresseurs mais les traitements ne sont pas la seule cause de cette perturbation. En effet une guérison de la dépression s'accompagne d'une reprise de l'appétit. Néanmoins, une prise de poids s'observe souvent avec les tricycliques antihistaminiques, les IMAO, la mirtazapine et peut s'observer également avec certains ISRS. Ces traitements semblent stimuler l'appétit alors que la fluoxétine (*Prozac*) induit plus volontiers une perte de poids. Chez le sujet âgé, dénutri peut survenir une avitaminose B lors de traitements prolongés.

Accidents allergiques. — Rashes cutanés, urticaire, œdème de Quincke, photosensibilisation peuvent se produire.

Syndrome malin « des neuroleptiques ». — Complication très rare des antidépresseurs.

Rhabdomyolyse. — C'est un effet indésirable peu fréquent. La rhabdomyolyse a été décrite avec les IMAO. Elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement, mais elle peut être gravissime en cas d'insuffisance rénale (Chabé, 1993).

Dépendance et syndrome de sevrage. — Un syndrome de sevrage discret peut se manifester lors de l'arrêt brutal d'un traitement antidépresseur mais, lors d'un arrêt progressif, des phénomènes de dépendance sont rapportés chez des sujets prédisposés, notamment avec les antidép-

presseurs stimulants (les IMAO) (Montastruc, 1993). Ce risque est moindre avec des antidépresseurs à demi-vie longue ou ayant un métabolite actif éliminé lentement.

► Syndrome sérotoninergique

Il s'explique par une hyperstimulation du système sérotoninergique suite à l'action combinée de deux mécanismes, plus rarement un seul, qui augmente la sérotonine disponible au niveau de la synapse (Sporer, 1995; Sternbach, 1991; Lejoyeux, 1995; De Beauchamp, 1997). Les associations ISRS-IMAO et ISRS-Li sont le plus souvent concernées. Mais beaucoup d'autres associations médicamenteuses peuvent engendrer ce syndrome (voir paragraphe suivant). Il peut survenir en quelques minutes à quelques semaines après l'adjonction d'un agent sérotoninergique ou après avoir atteint un dosage stable; sa sévérité et son apparition ne semblent pas dose dépendante. Selon Sternbach (1991), après avoir éliminé les autres causes et si un traitement neuroleptique n'a pas été institué ou modifié avant la crise, ce syndrome se traduit par au moins trois des signes suivants : confusion, hypomanie, agitation, myoclonies, hyperreflexie, sueurs, frissons, fièvre, incoordination motrice, tremblements, diarrhée. La myoclonie est le symptôme qui permet de distinguer ce syndrome du syndrome malin des neuroleptiques. Les symptômes disparaissent rapidement si le traitement incriminé est suspendu. Dans les cas les plus graves, des soins palliatifs peuvent être prodigués. Si cet événement est exceptionnel dans la pratique courante, il comporte cependant un risque vital. Il convient donc d'être très vigilant lors du recours aux associations médicamenteuses.

Interactions

Les antidépresseurs, quelle que soit la classe, sont fortement métabolisés au niveau hépatique. Cette métabo-

lisation est médiée par de nombreux isoenzymes du cytochrome P450 (tableau 42.8). Cette propriété explique le potentiel théorique très important de cette famille à engendrer des interactions. Ces interactions n'étant pas systématiques, il est indispensable d'être vigilant lors de leur prescription et notamment en cas de coprescriptions.

► Avec l'état pathologique

• Affections hépatiques

Les antidépresseurs sont tous métabolisés par le foie, il y a donc un risque important d'accumulation lors d'une insuffisance hépatique. Le milnacipran (*Ixel*), avec moins de 20 % de métabolisation est l'antidépresseur qui semble le plus approprié en cas d'insuffisance hépatique. Dans le cas de cirrhose avec shunt porto-cave, il se produit une augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires ce qui expose le patient à des effets indésirables accrus. La clairance de la mirtazapine est diminuée en cas d'insuffisance hépatique.

• Affections rénales

Même si les tricycliques et les IMAO ont une métabolisation importante, l'insuffisance rénale est à prendre en compte pour l'adaptation des posologies. En effet, les métabolites de ces principes actifs sont en grande majorité éliminés par voie rénale, d'où le risque d'accumulation. Parmi les ISRS, c'est la paroxétine et le citalopram qui peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. Pour les 2 ISRSNA, une adaptation de posologie est indispensable en cas d'insuffisance rénale. La clairance de la mirtazapine est diminuée en cas d'insuffisance rénale.

Tableau 42.8. Isoenzymes impliqués dans la métabolisation des antidépresseurs (d'après Bonnet, 1997, Devane, 1997).

Isoenzymes du cytochrome P 450	Substrats	Inhibiteurs
1 A 2	tricycliques (déméthylation)	fluvoxamine (+++)
	mirtazapine	Moclobémide mirtazapine (+)
2 C 9		fluvoxamine
2 C 19	clomipramine, imipramine, citalopram	fluoxétine, fluvoxamine, sertraline
2 D 6	tricycliques (hydroxylation)	
	fluoxétine, norfluoxétine, fluvoxamine, déméthylcitalopram, paroxétine, venlafaxine, mirtazapine	paroxétine (+++), norfluoxétine (+++), fluoxétine (++), sertraline (++), citalopram (+) moclobémide mirtazapine (+)
3 A 4	tricycliques (déméthylation), sertraline, norsertraline, mirtazapine	fluvoxamine, norfluoxétine, paroxétine (?), sertraline, miansérine
		Mirtazapine (+)

► Avec l'alcool et le tabac

• **Alcool**

La prise aiguë comme la prise chronique diminue le premier passage hépatique ce qui aboutit à l'augmentation des concentrations plasmatiques, d'où des effets indésirables. De plus, il a été montré que chez un alcoolique, la métabolisation des tricycliques pouvait se modifier qualitativement avec augmentation des voies oxydatives et diminution des voies de désalkylation (Fabre, 1990).

• **Tabac**

Le tabac exerce un effet inducteur enzymatique, notamment sur le cytochrome P450 1A2 par l'intermédiaire des hydrocarbures polycycliques contenus dans la fumée. Ainsi, les concentrations plasmatiques des tricycliques, de la fluvoxamine (*Floxyfral*) sont diminuées chez les patients tabagiques.

► Avec l'alimentation et la boisson

• **Avec l'alimentation**

L'alimentation peut interagir avec les antidépresseurs par 2 mécanismes. Le premier mécanisme est d'ordre pharmacocinétique, l'alimentation peut :

- soit accroître la biodisponibilité (ISRS), le médicament sera donc pris pendant ou juste après le repas ;

- soit diminuer la biodisponibilité (tricyclique), le médicament sera alors pris en dehors des repas.

Le deuxième mécanisme est d'ordre pharmacodynamique, il est spécifique pour les IMAO. Il est indispensable d'éviter les aliments riches en tyramine et tryptophane (fromages fermentés, foie de volaille, extraits de levure, etc.) afin d'éviter les crises hypertensives (APHIF, 1998).

• **Avec la boisson**

Les interactions avec les boissons présentent les mêmes mécanismes qu'avec les aliments. La biodisponibilité pourra être augmentée en cas de prise concomitante de fluvoxamine (*Floxyfral*) et de jus de pamplemousse (inhibition du cytochrome P450 3A4). Certains effets pharmacodynamiques pourront être augmentés : l'effet sédatif par l'alcool, l'effet hypertensif des IMAO par les boissons riches en tyramine et tryptophane (bières, chianti, etc.).

► Avec les traitements

Du fait de leur forte métabolisation, les antidépresseurs présentent de nombreuses interactions avec les autres médicaments. La liste des précautions d'emploi nécessitant une surveillance est très longue, seules les interactions contre-indiquées au dictionnaire *Vidal 2006* (« contre-indication », « association déconseillée ») sont présentées dans le tableau 42.9.

Tableau 42.9. Interactions médicamenteuses dans le traitement de la dépression.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
IMAO non sélectifs	alcool	AD	Majorations des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcooliques Éviter toute boisson alcoolisée et médicaments contenant de l'alcool
	antidépresseurs sérotoninergiques	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma) Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par un antidépresseur sérotoninergique et d'une semaine entre l'arrêt d'un antidépresseur sérotoninergique et le début d'un traitement par IMAO
	dextrométhorphan	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma)
	lévodopa	CI	Contre-indication seulement si la lévodopa est utilisée seule (simple précaution d'emploi si elle est associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase) Potentialisation des effets pharmacologiques, notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral
	péthidine, tramadol	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma)
	réserpine	CI	Agitation psychomotrice, convulsions, hypertension
	sumatriptan	CI	Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par IMAO et le début d'un traitement par sumatriptan
	sympathomimétiques α	CI/AD	CI : midodrine AD : fénoxazoline, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, prednazoline, synéphrine, tétryzoline, tymazoline (voie orale et locale) Risques de crises hypertensives par inhibition du métabolisme des amines pressives. Cette interaction est encore possible deux semaines après l'arrêt de l'IMAO

Tableau 42.9. Interactions médicamenteuses dans le traitement de la dépression. (Suite)

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
	sympathomimétiques indirects	CI	Amphétamines et dérivés (anorexigènes, psychostimulants), éphédrine, et apparentés (voies locale et orale), méthylphénidate Hypertension paroxystique, hyperthermie éventuellement fatale Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par sympathomimétiques indirects
IMAO sélectifs A moclobémide, toloxatone	antidépresseurs sérotoninergiques	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma)
	dextrométhorphane péthidine, tramadol	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma)
	sumatriptan	CI	Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par IMAO et le début d'un traitement par sumatriptan
antidépresseurs imipraminiques noradrénergiques	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances Éviter toute boisson alcoolisée et médicaments contenant de l'alcool
	clonidine et guanfacine	AD	Inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine par antagoniste au niveau des récepteurs adrénergiques (décrit pour la désipramine et l'imipramine)
	épinéphrine, norépinéphrine, dopamine	AD	Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme
	sultopride	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes
imipraminiques mixtes (clomipramine, imipramine, amitriptyline)	IMAO non sélectifs	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma) Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par antidépresseurs sérotoninergique et d'une semaine entre l'arrêt d'un antidépresseur sérotoninergique et le début d'un traitement par IMAO
	IMAO sélectifs A	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma) Débuter l'association aux posologies minimales recommandées
antidépresseurs sérotoninergiques purs	IMAO non sélectifs	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma) Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par un antidépresseur sérotoninergique et d'une semaine entre l'arrêt d'un antidépresseur sérotoninergique et le début d'un traitement par IMAO
	IMAO sélectifs A	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma) Débuter l'association aux posologies minimales recommandées
	IMAO sélectifs B	CI	Risque d'hypertension paroxystique et de symptômes de vasoconstriction périphérique Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par un antidépresseur sérotoninergique et d'une semaine entre l'arrêt d'un antidépresseur sérotoninergique et le début d'un traitement par IMAO

Surdosages

Les surdosages peuvent survenir dans deux situations : augmentation accidentelle des concentrations lors d'une interaction ou tentative d'autolyse. Ces intoxications aiguës présentent un caractère de gravité différent en fonction des principes actifs en cause (Dorosz, 2002).

► Tricycliques

L'intoxication par les tricycliques est une urgence, engageant rapidement le pronostic vital. Il existe une période muette, de 1 à 4 heures entre la prise du toxique et les premiers signes cliniques. Les premières complications sont neurologiques avec des effets anticholinergiques, vertiges, ataxie, tremblements, dysarthries, agitation, état stuporeux,

coma avec mydriase, convulsions et dépression respiratoire modérée. Les complications cardiaques mettent très rapidement le pronostic vital en jeu avec troubles du rythme, de la conduction, hypotension voire choc cardiogénique.

Le traitement, consiste en un lavage gastrique évacuateur, en l'administration du charbon activé *per os* et une correction des troubles cardiaques. La surveillance du patient doit être prolongée car il existe parfois des complications retardées. Avant de laisser sortir de la réanimation un patient ayant eu une intoxication, il est indispensable que les concentrations sériques soient redescendues dans la fourchette thérapeutique, que l'électrocardiogramme soit de nouveau normal et que les signes atropiniques aient disparu.

► Inhibiteur de la monoamine-oxydase

Cette intoxication est moins dramatique que la précédente. Elle se caractérise par une ataxie, une stupeur, une excitation, une sécheresse buccale, des sueurs profuses, une tachycardie, une fièvre, des convulsions, une hypotension ou hypertension.

Le traitement est un lavage gastrique, des vomissements provoqués et un contrôle des convulsions éventuelles.

► Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline

Ces médicaments ne semblent pas présenter de létalité importante. Les symptômes présentés lors de ces intoxications sont nausées, vomissements, agitation avec possibilité de crises comitiales. Pour ces traitements, il faudra surtout rechercher les symptômes d'un syndrome sérotoninergique.

Une mise en garde a été communiquée par l'Agence britannique du médicament en décembre 2004 sur le risque cardiaque et la toxicité en cas de surdosage de la venlafaxine ; en Finlande, a été notifié un allongement de l'intervalle QT (*Prescrire*, 2006).

SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Pourquoi doser la concentration plasmatique ou sérique des antidépresseurs ?

Il existe une faible corrélation entre la dose de médicament administrée et la concentration plasmatique obtenue à l'équilibre. L'administration d'une dose thérapeutique usuelle, même si elle est déterminée en mg/kg, peut tout aussi bien produire des concentrations plasmatiques sub-thérapeutiques, que thérapeutiques ou toxiques. Ces fortes variations interindividuelles peuvent être dues à une variation importante de la capacité du métabolisme hépatique. D'autres facteurs interviennent sur cette variabilité : les coprescriptions, la physiopathologie du sujet et l'observance au traitement. Tous ces facteurs montrent que la seule corrélation valable est celle reliant la concentration plasmatique à la réponse clinique.

Indications du suivi thérapeutique

Le dosage des concentrations plasmatiques des antidépresseurs peut apporter des renseignements cliniques utiles dans les situations suivantes :

- **en début de traitement pour ajuster la dose administrée** : il sera nécessaire d'effectuer le dosage quand la concentration sera à l'équilibre, soit après un temps égal à 6 demi-vies. En effet, il existe une très forte variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques obtenues pour une posologie identique (facteur de 1 à 10). De ce fait, il apparaît difficile de conclure au caractère de « non-répondeur » du patient ayant une posologie « normale » s'il n'est pas vérifié par dosage que la posologie administrée est suffisante. Dans le cas de traitement chez l'enfant, l'adaptation posologique doit être réalisée en fonction des résultats des dosages. Dans ce cas précis, il peut être utile de doser les concentrations au pic pour vérifier la non-toxicité de celui-ci et au creux pour s'assurer de l'efficacité du traitement ;
- **en cas de modification de la dose ou d'une coprescription** : la modification de la dose, même mineure, peut entraîner une très forte variation des taux plasmatiques. Les associations de médicaments peuvent également accroître les concentrations. Des dosages seront de nouveau effectués quand les taux plasmatiques seront à l'équilibre ;
- **en cas d'échec du traitement** : ceci est important pour connaître la raison de l'inefficacité du traitement. Il est possible de cette manière de savoir si la résistance est due à une non-observance du traitement par le patient ou à une métabolisation très rapide ; à moins qu'il ne s'agisse d'une réelle inefficacité d'origine pharmacologique ;
- **en cas d'intoxication** : le dosage des concentrations plasmatiques permet de savoir si l'antidépresseur peut être imputé, notamment en cas de tentative d'autolyse où il est fréquent qu'un autre psychotrope soit absorbé, ce dernier pouvant masquer la clinique de l'intoxication par les antidépresseurs ;
- **en cas d'affection intercurrente ou de modification physiologique** : la cinétique des antidépresseurs peut être modifiée.

Pour que les dosages soient efficaces, il est nécessaire de les rapporter au poids, à l'âge, au sexe, à la thérapeutique associée et au temps écoulé entre la dernière prise et le prélèvement (l'idéal étant le matin à jeun sauf dans le cas d'une autolyse ou d'une recherche des concentrations au pic).

Quels médicaments doit-on doser ?

Le tableau 42.10 donne les marges thérapeutiques de certains antidépresseurs. Les méthodes pour doser les antidépresseurs sont de deux ordres : les méthodes enzymatiques et chromatographiques. Les méthodes enzymatiques sont essentiellement utilisées du fait de leur rapidité dans les suivis d'autolyse, par contre les méthodes chromatographiques sont utilisées du fait de leur sélectivité pour le suivi biologique de patients traités par antidépresseurs. Il

existe des méthodes chromatographiques qui permettent avec une seule procédure de mesurer les concentrations de la plupart des antidépresseurs.

Facteurs de variation des concentrations plasmatiques des antidépresseurs à l'équilibre

Les variations interindividuelles de la biodisponibilité et des paramètres pharmacocinétiques sont sous la dépendance de facteurs intrinsèques et extrinsèques. La liste suivante énumère ces principaux facteurs : l'âge, le sexe, le facteur ethnique, les facteurs génétiques et les interactions.

► Âge

Chez l'enfant et le sujet âgé, la demi-vie est plus longue d'où des concentrations plasmatiques plus élevées : par exemple, pour la nortriptyline (*Motival*) la demi-vie chez le nouveau-né est de 56 heures contre 18-22 heures chez l'adulte (Morselli, 1983). Chez le sujet âgé, la concentration de tricycliques augmente avec l'âge. Ainsi, avec l'amitriptyline, les concentrations plasmatiques chez les plus de 60 ans sont deux fois plus importantes que chez les sujets jeunes (métabolisme diminué, donc déméthylation diminuée) (Preskorn, 1986).

► Sexe

À posologie égale, les concentrations plasmatiques de nortriptyline (*Motival*) seraient plus élevées chez la femme que chez l'homme (Sjoqvist, 1980). Pour Ziegler (1977), il n'y aurait pas de différence significative.

► Facteur ethnique

Les concentrations plasmatiques de clomipramine (*Anafranil*) sont sensiblement plus élevées chez les Asiatiques que chez les Britanniques pour une même posologie

(Allen, 1977). Après administration d'une même dose de nortriptyline (*Motival*), les Noirs présentent des concentrations plasmatiques 50 % supérieures à celles des Blancs (Ziegler, 1977). Ces différences sont liées à des variations de capacités enzymatiques d'origine génétique.

► Facteurs génétiques

Les travaux d'Alexanderson et Sjoqvist (1971) (administration de nortriptyline à des jumeaux volontaires en bonne santé) ont montré qu'au bout de 10 jours, les jumeaux homozygotes ayant reçu la même dose de médicament présentent des concentrations comparables. La variation est plus importante dans les paires de jumeaux hétérozygotes.

Les processus enzymatiques déterminant la cinétique du métabolisme du médicament sont influencés génétiquement (Cronholm, 1979). La métabolisation des antidépresseurs est sous la dépendance des cytochromes P450. Ainsi, les tricycliques sont métabolisés par le cytochrome P450 2D6, pour lequel il existe un polymorphisme d'où des différences sur la vitesse de métabolisation. Cette caractéristique est retrouvée pour la venlafaxine (*Effexor*), et tous les ISRS, sauf la fluvoxamine (*Floxyfral*) qui n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 2D6 (tableau 42.8). La liaison protéique des antidépresseurs tricycliques dépendrait également de facteurs génétiques (Baumann, 1986).

► Interactions

Comme il a déjà été rappelé dans le paragraphe « interactions » (p. 873), les concentrations peuvent être modifiées par de nombreuses interactions avec d'autres médicaments, avec l'alcool, le tabac, l'alimentation ou la boisson ou encore avec l'état pathologique (toute affection hépatique ou rénale).

Tableau 42.10. Fourchette thérapeutique des antidépresseurs.

DCI	Produits à doser	Fourchettes thérapeutiques (ng/L)	Types de relation
désipramine (DMI)	DMI	75-150	Linéaire
imipramine (IMI)	IMI + DMI	150-250	Linéaire
clomipramine (CLO)	CLO + DMCL*	200-550	Curvilinéaire
fluoxétine (FLUO)	FLUO + NFLUO**	145-225	
citalopram (CIT)	CIT	22.4-100	
amitriptyline (AMI)	AMI + NT***	100-300	Curvilinéaire
doxépine (DOX)	DOX + DDOX****	30-150	
miansérine (MIA)	MIA	15-70	Curvilinéaire
maprotiline (MAP)	MAP	150-300	Curvilinéaire

* DMCL : déméthyl clomipramine; ** NFLUO : norfluoxétine; *** NT : nortriptyline; **** DDOX : déméthyl doxépine.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Dépression

Elle se définit comme une maladie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. La dépression est une exagération de la thymie vers le pôle de la tristesse et de l'inertie. Elle se caractérise par une tristesse persistante, irraisonnable, incontrôlable et inconsolable, faite de pessimisme devant l'avenir qui paraît bouché, de regret du passé, etc. Tout dans l'attitude du sujet paraît lent, dénué de vivacité. Les signes de perturbations somatiques sont constants et peuvent occuper le devant du tableau clinique retardant ainsi le diagnostic de dépression. Les idées de suicide sont plus ou moins présentes dans tous les états dépressifs, elles apparaissent comme un aboutissement et un soulagement. Trente à trente-cinq pour-cent des suicidés sont des déprimés.

Stratégie thérapeutique

Alors que la connaissance des modifications biochimiques induites par les traitements antidépresseurs avance au gré des nouvelles études et des nouvelles molécules (inhibition de la recapture des amines biogènes, diminution de leur catabolisme) celle du mécanisme précis « antidépresseur » reste encore énigmatique (hypothèse du BDNF).

Le **traitement de première intention** dans la dépression majeure modérée à sévère est la chimiothérapie. Un patient qui a répondu à un traitement poursuit ce même traitement durant 4 à 9 mois après avoir retrouvé un état de bien-être normal. Si une rechute survient au-delà de cette période, le premier traitement de la rechute devra être le dernier traitement efficace.

En général, les antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires sont administrés le matin et dans tous les cas avant 17 heures. Par opposition, les agents sédatifs sont administrés le soir. Le non-respect de l'intégrité de la forme galénique peut entraîner des conséquences sur l'efficacité *via* la cinétique et/ou sur la tolérance du traitement. En ce qui concerne la voie IM, les

solutions sont généralement prêtes à l'emploi et sont injectées par piqûre dans les fesses. En ce qui concerne la voie IV, le mode d'utilisation est généralement la perfusion lente.

Les **contre-indications** sont nombreuses, seules quatre sont communes à tous les antidépresseurs : hypersensibilité au produit, association avec les IMAO non sélectifs, grossesse, allaitement.

Les **effets indésirables** sont nombreux et variés : effets psychiques, neurologiques, digestifs, cardio-vasculaires, génito-urinaires, etc. Le syndrome sérotoninergique s'explique par une hyperstimulation du système sérotoninergique suite à l'action combinée de deux mécanismes, plus rarement un seul, qui augmente la sérotonine disponible au niveau de la synapse. Ce syndrome se traduit par au moins trois des signes suivants : confusion, hypomanie, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sueurs, frisson, fièvre, incoordination motrice tremblements et diarrhée. La myoclonie est le symptôme qui permet de distinguer ce syndrome du syndrome malin des neuroleptiques.

Les **antidépresseurs**, quelle que soit la classe, sont fortement métabolisés au niveau hépatique. Cette métabolisation est médiée par de nombreux isoenzymes du cytochrome P450. Cette propriété explique le potentiel théorique très important de cette famille à engendrer des interactions.

Les **surdosages** peuvent survenir dans 2 situations : augmentation accidentelle des concentrations lors d'une interaction ou tentative d'autolyse. Ces intoxications aiguës présentent un caractère de gravité différent en fonction des principes actifs en cause : gravissime avec les antidépresseurs tricycliques, grave avec les IMAO et nettement moins grave avec les ISRS ET ISRSNA.

Le **dosage des concentrations plasmatiques** des antidépresseurs peut apporter des renseignements cliniques utiles dans les situations suivantes : en début de traitement pour ajuster la dose administrée, en cas de modification de la dose ou d'une coprescription, en cas d'échec du traitement, en cas d'intoxication, en cas d'affection intercurrente ou de modification physiologique. Les variations interindividuelles de la biodisponibilité et des paramètres pharmacocinétiques sont sous la dépendance de facteurs intrinsèques et extrinsèques.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Me M., 22 ans, est hospitalisée en urgence à l'hôpital pour une tentative d'autolyse. Un lavage gastrique est entrepris immédiatement. Un prélèvement sanguin est réalisé pour identifier et quantifier ce qui a été ingéré par la patiente qui dit avoir pris *Imovane* (zopiclone) et « autre chose ». Le lendemain, lors de l'entretien avec le psychiatre, la patiente ne manifeste aucun remords. Par contre, elle regrette beaucoup le passé avec ses parents qui se sont tués six mois plus tôt dans un accident de la route. Le médecin décide de garder à l'hôpital la patiente et de lui administrer par voie IV, *Séropram* 40 mg (Citalopram) pendant 10 jours et de prendre le relais par voie orale ensuite. À la sortie 15 jours après, la patiente est traitée par *Séropram* et *Nozinan* (lévomépromazine) 1 comprimé à 25 mg par jour.

Huit semaines après sa sortie, le psychiatre constate que la patiente ne va toujours pas mieux, il décide alors de changer de traitement et prescrit *Ixel* (milnacipran) 100 mg/jour. Lors d'une consultation, 2 semaines plus tard, la patiente va mieux et le prescripteur décide de continuer le traitement. À la demande de la patiente, une psychothérapie est débutée.

QUESTIONS

- Comment peut-on qualifier la dépression de cette patiente à son arrivée à l'hôpital?**
 - Exogène.
 - Endogène.
 - Majeure.
 - Mineure.
 - Modérée.
 - Sévère.
- Sachant que cette patiente est dépressive, quelle est la classe de médicament qui est recherchée et dosée en priorité?**
 - Les benzodiazépines
 - Les antipsychotiques phénothiazidiques.
 - Les tranquillisants.
 - Les antipsychotiques dibenzoazépiniques.
 - Les antidépresseurs tricycliques.
- Pourquoi le traitement IV par citalopram est justifié chez cette patiente?**
 - La dépression est sévère.
 - Il peut avoir un effet psychologique.
 - Il peut susciter une action antidépressive plus rapide.
 - Il peut éviter une nouvelle autolyse.
 - Il peut accroître la biodisponibilité.

4. Quel(s) est (sont) le(s) protocole(s) d'administration correct(s) pour le citalopram?

- Dilution dans une solution de glucose à 5 % (125 mL) et perfusion sur une heure.
- Dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (250 mL) et perfusion sur 2 heures.
- Dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (125 mL) et perfusion sur une heure.
- Dilution dans une solution de glucose à 5 % (250 mL) et perfusion sur 2 heures

5. Quelle est la raison de l'indication du Nozinan (lévomépromazine)?

6. La deuxième monothérapie (milnacipran) s'explique par le fait que :

- Le milnacipran est un traitement très efficace mais toxique.
- Une deuxième monothérapie doit être essayée avant de passer à des traitements plus lourds.
- Le milnacipran ne peut être associé à aucun autre antidépresseur.
- Aucune des réponses précédentes n'est vraie.

7. Quelle thérapeutique devrait être appliquée en cas d'échec du second traitement?

- Les antidépresseurs tricycliques.
- L'électroconvulsothérapie.
- Les antidépresseurs tricycliques + lithium.
- Les antidépresseurs tricycliques + hormone thyroïdienne.
- La clomipramine + cure de sommeil + photothérapie.

8. Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui appartient(en)t aux RMO?

- Un traitement maximum de 6 mois
- Pas de traitement systématique à base de neuroleptiques au début du traitement.
- Il est possible de traiter avec des doses plus élevées que celles de l'AMM en cas de dépression majeure sévère.
- Un traitement par les benzodiazépines doit toujours être proposé dans le but de réduire l'anxiété de la patiente.

RÉPONSES

- 1. a), c), f)**
 - Selon la classification étiologique de la dépression, il est possible de distinguer les dépressions en fonction des causes. Si un facteur extérieur permet d'expliquer la dépression (comme un décès de proches), la dépression est dite exogène.
 - Dans le cas contraire, quand il n'existe pas de cause apparente, la dépression est dite endogène. Ce n'est pas le cas ici.

- c) Le terme « dépression majeure » est une mauvaise traduction du terme anglais *Major Depression* qui signifie que la dépression est caractérisée sur le plan clinique.
- f) Ce terme n'a rien à voir avec la sévérité de la pathologie. Dans le cas de cette patiente, le fait que la patiente n'émette aucun remords après sa tentative d'autolyse, permet de penser que la patiente est atteinte d'une dépression sévère.
2. e), a)
- e) Comme les propos de la patiente ne sont pas très précis, le médecin des urgences ne sait pas si la patiente est déjà traitée pour sa maladie. Il est donc impératif de rechercher la quantité d'antidépresseurs tricycliques qui pourrait avoir été absorbée car cette classe d'antidépresseurs possède une toxicité cardiaque très importante.
- a) Cette réponse peut également être acceptée, les benzodiazépines sont souvent associées aux antidépresseurs et les tentatives d'autolyse avec les benzodiazépines sont fréquentes et correspondent à des signes d'appel.
3. a), b)
- a), b) Le citalopram est un antidépresseur qui est présent sous la forme d'une solution injectable et de comprimés. En règle générale, l'utilisation de la voie IV avec les antidépresseurs est justifiée par une dépression sévère quand il faut être certain que le médicament est bien administré et dans le cas où il apparaît au médecin qu'une action psychologique sur les patients serait utile.
L'action psychologique est basée sur la notion que tout médicament injecté par voie parentérale est puissant.
- c) L'action antidépressive obtenue par une forme injectable n'est pas significativement plus rapide que celle obtenue par voie orale.
- d) Le traitement IV ne diminue pas le risque d'autolyse par rapport à la voie orale. Il peut être considéré que le risque d'autolyse est minime dans une unité spécialisée où le patient est normalement bien surveillé.
- e) La biodisponibilité du comprimé est voisine de 100 %.

4. b), d)

Le citalopram est injecté en perfusion lente avec un débit maximum de 20 mg par heure après que la solution contenue dans l'ampoule ait été diluée dans une solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium.

5. Pendant les premières semaines de traitement, l'activité désinhibitrice (levée du ralentissement et des inhibitions) précède de plusieurs jours le redressement de l'humeur (restauration des intérêts, atténuation de la douleur). Toutes les conditions sont alors réunies pour l'actualisation d'un projet suicidaire. Il convient d'être particulièrement vigilant et d'adapter les traitements sédatifs selon les besoins. La lévomépromazine est ajoutée au traitement antidépresseur dans le but d'éviter le passage à l'acte. Ce risque est ici majoré par le fait que la patiente a déjà tenté de se suicider.

6. b)

La réponse à cette question est donnée par le tableau 42.3 du présent chapitre. Après l'échec d'une première monothérapie, il est indispensable de tester une nouvelle monothérapie antidépressive (= stade 1 de la résistance des dépressions). Il est conseillé qu'au moins une des thérapeutiques soit à base d'un ISRS.

7. a)

La réponse à cette question est la suite de la précédente.

- a) Lors d'un échec d'une seconde monothérapie, il est conseillé de traiter par des antidépresseurs tricycliques.
- c), d) Les bithérapies contenant des antidépresseurs tricycliques sont utilisées quand les antidépresseurs seuls sont inactifs.
- b), e) L'électroconvulsothérapie est utilisée quand les précédents sont inactifs et les trithérapies en dernier recours.
8. b) La seule proposition vraie est la b) car selon les RMO, il n'y a pas lieu d'associer systématiquement à un traitement antidépresseur un autre traitement (antipsychotique, thymorégulateur, anxiolytique, hypnotique). Cette coprescription n'est justifiée que si le risque anxiogène et de passage à l'acte est important.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AGENCY FOR HEALTH CARE — *Policy and Research depression in primary Care*. Vol 1 : detection and diagnosis, vol 2 : treatment of major depression. Office of the forum for Quality and Effectiveness in health care. Executive Office Center. Suite 401, 2101 east Jefferson Street Rockville, MD 20852.

ALEXANDERSON B., SJÖQVIST F. — Antidepressants. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1971, 179, 739-751.

ALLEN J.J., RACK P.H., VADDADI K.S. — Differences in the effects of clomipramine on english and asian volunteers. Preliminary report on a pilot study. *Postgrad. Med. J.*, 1977, 53 (suppl. 4), 79-86.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. — Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150 (suppl. 4), 1-26.

ANDEM. — Médicaments antidépresseurs. *Concours Médical*. 1996, (suppl. 5), 3-14.

APHIF. — *Tables d'utilisation des médicaments*. Frison-Roche, 4^e édition, 1998, 8-69.

ATTAR-LEVY D. — Les dépressions saisonnières. *ThéraPsy*, 1996, 3 (2), 14-17.

BAGHERI H. — Effets secondaires oculaires des médicaments psychotropes. *La Revue de l'ADPHSO*, 1994, numéro spécial, 18-19.

BARBEAU G., GUIMOND J., MALLET L. — *Médicaments et personnes âgées*. Maloine, 1991, 313-322.

BAUMANN P. — Pharmacogénétique du métabolisme des antidépresseurs : l'apport du test à la débrisoquine. *L'encéphale*, 1986, 12, 143-148.

- BAZIN N. — Troubles cognitifs liés aux traitements psychotropes. *Rev. Prat.*, 1994, 44 (17), 2 232-2 335.
- BECQUET-JAMIN N., CORDIER B., DUBOIS-BONNEFOND J.-C. — Pourquoi la dépression est-elle plus fréquente chez la femme ? In: *Les cahiers de psychiatrie, communication du Congrès de l'APA*. Smithkline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques, 1996, 216.
- BONNET F., BRECHETEAU S., BOUIN V., BRET P., BRET M.-C. — Le point sur les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine. *Le Pharmacien Hospitalier*, 1997, 3 (129), 26-39.
- BONNI A., BRUNET A., WEST A.-E., DATTA S.-R., TAKASU M.-A. — Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and - independent mechanisms. *Science*, 2000, 286, 1358-1362.
- BOUCHONTOU F. — Dépression du *post-partum*. *ThéraPsy.*, 1997, 7 (3), 11-12.
- CAMUS V., MONSTRATUC J.-L., SCHMITT L. — Les troubles de l'humeur des affections du système nerveux central. In: *Comptes rendus du congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*. Masson 1995, 243.
- CHABÉ E. — Les rhabdomyolyses médicamenteuses. *La revue de l'ADPHSO*, 1993, 18, 17.
- CHABY L., MIMOUN S. — *Dépression et ménopause*. Ardix médical, 1993, 36.
- CHAUVARD S. — Dépression : des enfants en souffrance. *Impact médecin hebdo*, 1996, 321, 6-12.
- CIM-10/ICD-10. — *Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Masson, 1992, 305.
- CORCOS M. — La dépression de l'adolescent. *Lettre de psychiatrie française*, 1998, 76, 20.
- COSTENTIN J. — *Les médicaments du cerveau. De la chimie de l'esprit aux médicaments psychotropes*. Odile Jacob, Paris, 1993, 335.
- CRONHOLM B. — Use of antidepressants : Pharmacokinetics basis. *Encéphale*, 1979, 5 (suppl. 5), 605-615.
- DE BEAUCHAMP I., RIDA H., MAGRON P. — Le syndrome sérotoninergique. *J. Pharm. Clin.*, 1997, 16, 13-18.
- DEUXIÈME CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN PSYCHIATRIE. — *Textes d'experts et recommandations. Les troubles dépressifs chez l'enfant*. Frison-Roche, Paris, 1997.
- DEVANE L. — Pharmacokinetics of the newer antidepressants : clinical relevance. *Am. J. Med.*, 1994, 97, 6A, 3S-23S.
- Dictionnaire*. Éditions du Vidal. Édition OVP, 2006.
- DOROSZ Ph. — Guide pratique des médicaments. Maloine, 18^e édition, 2006, 1 759.
- DOSSIER SCIENTIFIQUE EFFEXOR. — Éditions Wyeth Lédérle.
- DOSSIER SCIENTIFIQUE IXEL. — Éditions Pierre Fabre, département système nerveux central.
- DOSSIER SCIENTIFIQUE MIRTAPAZINE. — Éditions Organon, SA.
- DUMAN RS., HENINGER GR., NESTLER EJ. — A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54, 597-606.
- FABRE CL., BALZA B., DERRIEUX C. — Surveillance thérapeutique des traitements par les antidépresseurs. Association des enseignants de pharmacologie des UFR de pharmacie. Ellipses, 1990, 330-340.
- FERRERI H., BOTTERO A. ALBY J.-M. — Sémiologie des états dépressifs. in: *Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie*. Techniques, 1993, 37-110a, 10-20.
- FINKBEINER S., TAVAZOIE S.-F., MALORATSKY A., JACOBS K.-M., HARRIS K.-M., GREENBERG M.-E. — CREB : a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron*, 1997, 19, 1031-1047.
- GÉRARD A. LOO H. OLIÉ. — *Séminaire de psychiatrie biologique de l'hôpital Sainte-Anne*. Spécia, 1996, 26, 293.
- GÉRARD A. LOO H. OLIÉ. — *Séminaire de psychiatrie biologique de l'hôpital Sainte-Anne*. Spécia, 1997, 27, 344.
- GREENE R.J., HARRIS N.D. — Depression. In: *Pathology and Therapeutics for pharmacists. A basis for clinical pharmacy practice*. The pharmaceutical press., 1996, 326-338.
- GUELFÉ. — *DSM-IV*. Traduction française. Masson, 1996, 396.
- HANTOUCHE E.G. — *Comprendre et traiter. Les dépressions résistantes*. Lilly, 1998.
- HANUS M. — *Les états dépressifs*. Psychiatrie de l'étudiant. Maloine 1992, 439.
- HARDY, BAYLE M.C. — Stratégie et moyens thérapeutiques en psychiatrie. Doin 1993, 268.
- HAZELL P., O'CONNELL D., HEATHCOTE D., ROBERTSON J., HENRY D. — Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression : a meta-analysis. *BMJ*, 1995, 310, 887-901.
- HAZIF-THOMAS C., THOMAS Ph. — Dépression de la personne âgée : des tableaux cliniques souvent atypiques. *Revue de Gériatrie*, 1998, 4, (23), 335-342.
- LAVERDURE B., ZARIFIAN E. — Traitement de la dépression du sujet âgé. *Lettre du Pharmacologue*, 1991, 2 (5), 53-56.
- LE JOYEUX M., ROUILLON F., LÉON E. — Le syndrome sérotoninergique. In: *Revue de la littérature et description d'une étude originale. L'encéphale*, 1995, XXI, 537-543.
- LECOMTE T., LE PAPE A. — *Évolution 1980-81; 1991-92 : aspects socio-économiques de la dépression*. Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé, 1996, 83.
- LEGER J.-M. — Les formes de dépression du sujet âgé de diagnostic difficile. *Ann. Psychiatr.* 1998, 2 (13), 58.
- LÔO H., LÔO P. — *La dépression*. Collection « Que sais-je ? », Presses universitaires de France, 1996, 125.
- LÔO H., OLIÉ J.-P. — Chimiothérapie antidépressive. in: Olié T.-P., Poirier M.-F., Lôo H., *Les maladies dépressives*. Flammarion, 1995, 480.
- MANJI H.-K., MOORE G.-J., RAJKOWSKA G., CHEN G. — Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol. Psychiatry*, 2000, 5, 578-593.
- MASSOUBRE C., MABIALA H., PELLET J. — Les antidépresseurs. *Lyon Pharmaceutique*, 1997, 48, 117-129.
- MICAS M., ARBUS C., NOURHASHEMI F., VELLAS B. — Prise en charge de la dépression du sujet âgé. *La revue de gériatrie*, 2003, 28 (6), 507-514.
- MONTASTRUC J.-L. — Convulsions et crises comitiales d'origine médicamenteuse. *Revue de l'ADPHSO*, 1996, 1 (21), 20.
- MONTASTRUC J.-L. — Risques liés à l'arrêt des médicaments : les psychotropes mais aussi les non psychotropes. *Revue de l'ADPHSO*, 1993, 2, (18), 10.
- MORSELLI P.-L., BIANCHETTI G., DUGAS M. — Therapeutic drug monitoring of psychotropic drug in children. *Pediatr. Pharmacol.*, 1983, 3 (3-4), 149-156.
- OLIVIER-MARTIN M. — La dépression d'épuisement. *L'encéphale*, 1996 (numéro spécial VII), 46-51.

- PEREZ J., TRINELLI D., BRUNELLO N., RACAGNI G. — CAMP-dépendent phosphorylation of soluble and crude microtubule fractions of rat cerebral cortex after prolonged desmethylimipramine treatment. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 172, 305-316.
- PERIVIER E., POTIRON G., SENON J.-L. — Dépression et travail du vieillir : approche psychodynamique des troubles dépressifs du sujet âgé. *Ann. Psychiatr.*, 1998, 1 (13), 25-34.
- POSTEL J. — *Dictionnaire de psychiatrie et de psychologie clinique*. Larousse, 1998, 531.
- PRESKORN S.H. — Tricyclic antidepressant plasma level monitoring : an improvement over the dose-response approach. *J. Clin. Psychiatry*, 1986, 47, 24-30.
- RADAT F. — Dépression et antidépresseurs : nouvelles hypothèses. *Dépression*, 1998, II, 5-6.
- RÉFÉRENCES MÉDICALES OPPOSABLES — *Journal Officiel* du 14 novembre et du 5 décembre 1998.
- REYNOLDS C.-F., DEW M.-A., POLLOCK B.-G. *et al.* — Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1130-1138.
- RICHARD D., SENON J.-L., GURY C., AZARIAS P. — Antidépresseurs, le coup d'accélérateur. *Le moniteur hospitalier*, 1998, 102, 10-24.
- ROGUE P. — De la neurologie à la thérapeutique. Morceaux choisis du sixième congrès mondial de la psychiatrie biologique. *Actualité Innovation médecine*. 1997, 44, 13-17.
- ROUILLON F. — *Les troubles dépressifs*. John Libbey Eurotext, 1997, 155.
- RUSH A.J., THASE M.E. — Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1997, 58 (suppl 13), 14-22.
- SENON J.-P., SECHTER D., RICHARD D. — *Thérapeutique psychiatrique*. Hermann, 1995, 1243.
- SJOQVIST F., BERTILSON L., ASBERG M. — Monitoring tricyclic antidepressants. *Ther. Drug. Monitoring* 1980, 2 (1), 85-93.
- SPORER K.A. — The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug safety*, 1995, 13 (2), 94-104.
- STERNBACH H. — The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 1991, 148, 705-713.
- THASE M.E., RUSH A.J. — When at first you don't succeed : sequential strategies for antidepressant non responders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997, 58 (suppl. 13), 23-29.
- THÉRIAQUE SUR INTERNET — <http://www.theriaque.org>
- TIGNOL J. — Syndrome dépressif, orientation diagnostique et traitement. *Rev. Prat.*, 1995, 13 (45), 1 691-1 694.
- YUAN J., YANKNER B.-A. — Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 2000, 407, 802-809.
- ZARIFIAN E. — La consommation des psychotropes dans le monde. *La Recherche*, 1995, 280, 74-78.
- ZIEGLER V.E., BIGGS J.T. — Tricyclic plasma levels : effect of age, race, sex and smoking. *JAMA*, 1977, 238 (120), 2167-2169.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	884
Physiopathologie	884
Définition	884
Épidémiologie	884
Sémiologie	884
Formes cliniques	885
Évolution	885
Traitements utilisés dans les schizophrénies	885
Classification	886
Mécanisme d'action	886
Mécanisme d'action particulier des antipsychotiques récents	886
Pharmacocinétique	887
Critères de choix thérapeutique	888
Indications des antipsychotiques	888
Schizophrénies	888
Autres indications en psychiatrie	888
Utilisation des antipsychotiques chez le schizophrène adulte	888
Face à une forme paranoïde	888
Face à une forme accompagnée d'une anxiété majeure	889
Face à une forme avec agitation clastique	889
Face à une forme déficitaire	889
Utilisation des antipsychotiques chez la schizophrène enceinte	889
chez le schizophrène enfant	889
chez le schizophrène âgé	889
chez le schizophrène résistant	889
Optimisation thérapeutique	890
Posologie	890
Formes disponibles en France	890
Les posologies	890
Prévention de la iatropathologie	892
Les contre-indications	892
Les effets indésirables	892
Interactions médicamenteuses	895
Observance au traitement	895
Choix d'une voie d'administration	895
les formes orales	895
Les formes injectables à libération immédiate	896
Les formes injectables à libération prolongée	896
Choix des modalités de traitement antipsychotique	896
Traitements discontinus ou continus	896
Traitements en monothérapie ou polythérapie	896
Transition et arrêt de traitement	897
Traitements adjuvants	897
Traitement de l'anxiété	897
Traitement des insomnies	898
Traitement de la dépression	898
Traitement des troubles de l'humeur	898
Traitements correcteurs	898
Correction des troubles psychiques	898
Corrections des troubles neurologiques	898
Corrections des autres troubles	899
Dépister les neuroleptiques cachés	899
Suivi biologique et des concentrations sériques	900
Suivi biologique de la clozapine	900
Suivi des concentrations sériques	900
CE QU'IL FAUT RETENIR	901
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	902
Références bibliographiques	902

43

Traitement des schizophrénies

Pascal Odou

Pharmacien, praticien hospitalier, CH Dunkerque;
professeur,
biopharmacie et pharmacie clinique,
Lille, France

Hugues Robert

Pharmacien,
EPSM Lille-Métropole, Armentières;
professeur,
biopharmacie et pharmacie clinique,
Lille, France

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Définition

Les psychoses, terme générique, désignent un ensemble de maladies mentales parmi lesquelles on distingue les psychoses aiguës et surtout les psychoses chroniques parmi lesquelles figurent principalement les schizophrénies, pathologies à la symptomatologie riche, revêtant des formes cliniques variées.

Les troubles psychotiques affectent 0,5 à 1 % de la population adulte, principalement la schizophrénie (23 % de file active de secteur psychiatrique), pathologie mentale survenant à l'adolescence, évoluant de manière chronique, entraînant un handicap important et une baisse de l'espérance de vie, avec un risque suicidaire important. C'est en 1911 qu'Eugène Bleuler créa le terme de schizophrénie, de *skhizein* : séparer et *phren* : esprit. Le critère principal de diagnostic était la dissociation sur tous les plans : intellectuels, affectifs et moteurs. Depuis Bleuler, différents travaux, études ou enquêtes visant à obtenir un consensus international sur le diagnostic des psychoses schizophréniques, n'ont cessé de se succéder du fait de nombreuses discordances. Aujourd'hui la Classification internationale des troubles mentaux (CIM-10) et le manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux DSM-IV sont deux classifications de référence qui proposent une classification précise et consensuelle des critères symptomatiques des schizophrénies tout en tenant compte des sub-catégories. Le diagnostic repose sur la présence d'un dysfonctionnement social et/ou des activités, sur la durée (> 6 mois) et la présence d'au moins 2 des manifestations caractéristiques suivantes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, émoussement affectif, alogie ou perte de volonté.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie est comprise aujourd'hui entre 0,8 et 1,2 % (Grivois et Grosso, 1998). En France, 500 000 patients seraient atteints de cette maladie, mais seulement 60 % de ces patients seraient pris en charge. L'incidence serait de 0,24 pour 1 000. La schizophrénie est une pathologie qui touche surtout les sujets jeunes et elle est plus précoce chez les hommes que chez les femmes. L'âge moyen de début de la maladie est de 28,5 ans chez les hommes et de 32,4 chez les femmes. La plupart des schizophrénies sont célibataires, et le mariage tend à retarder le début de la maladie surtout chez les hommes. En relation ou non avec les problèmes scolaires ou professionnels, il faut remarquer que la plupart des études réalisées auprès des sans-abri montre une prévalence excessivement élevée de la schizophrénie (10 fois plus que dans la population générale) (Kovess, 1997). Le risque de décès des schizophrénies est 20 fois plus important que dans la population générale. Les conduites addictives telles que l'alcoolisme,

la toxicomanie et le tabagisme font souvent partie du mode de vie de certains schizophréniques ; elles accompagnent la maladie (Lancon, 1998). Les facteurs intervenant sur l'évolution des schizophrénies peuvent être classés en 4 niveaux selon Warner (tableau 43.1).

Sémiologie

La sémiologie de la schizophrénie est très complexe et le lecteur se rapportera pour plus de détails à des ouvrages spécialisés sur ce sujet. Il est possible de la condenser ainsi (Brazo et Dollfus, 1997 ; Lesturgeon *et al.*, 1997) :

► Syndrome de désorganisation

Le cœur de la symptomatologie du schizophrénique à la période d'état est le syndrome de désorganisation. Celle-ci peut toucher la sphère intellectuelle. Le patient conserve son intelligence mais elle est perturbée. Deux symptômes sont très fréquents, le barrage (suspension du discours au milieu d'une phrase) et le « fading » (ralentissement de la parole). Des troubles du langage sont retrouvés comme le mutisme, les altérations phonétiques et syntaxiques, les altérations du sens des mots et le paralangage hermétique. Ce syndrome perturbe également l'affectivité des patients qui peut se résumer par l'athymhormie (émoussement voire vide affectif à l'origine d'une indifférence émotionnelle avec perte de l'élan vital), l'ambivalence (antagonisme de deux sentiments, alternance de désirs contradictoires), parathymie (manifestations émotionnelles paradoxales comme les éclats de rire immotivés ou au contraire de colère). Chez le schizophrénique, les troubles du comportement se manifestent par une discordance psychomotrice avec des gestes et des rites stéréotypés, par une catalepsie.

Tableau 43.1. Les facteurs influençant l'évolution des schizophrénies.

Période	Facteur
Anténatale et périnatale	Prédisposition génétique Facteurs intra-utérins Traumatisme au cours de l'accouchement Liens parentaux
De développement	Théorie neuro-développementale Traumatismes crâniens Infections Troubles de l'apprentissage Style de communication familiale
Déclenchant la psychose	Consommation de médicaments et autres substances Événements de vie stressants Environnements stressants
Psychotique et postpsychotique	Consommation de médicaments Événements de vie stressants Milieu familial stressant « étiquetage » diagnostique et stigmatisation sociale Isolement social ou réintégration Réinsertion dans rôle social Caractéristiques des soins institutionnels

► Syndrome déficitaire (= symptômes négatifs)

La vie sociale de nombreux schizophrènes est dominée par le repli sur soi, par la perte du contact vital avec la réalité. Apragmatique, le patient se désinvestit de toute activité professionnelle pour ne plus assurer que les fonctions les plus élémentaires. Son isolement s'assortit d'une vie sexuelle pauvre et d'un retrait qualifié d'autistique.

► Syndrome délirant (= symptômes positifs)

Il est caractérisé par les idées délirantes et les hallucinations. Le délire du schizophrène peut être polymorphe, paranoïaque, mystique, érotomane, mégalomane ou hypochondriaque. Il est dominé par la pensée magique et le symbolique. Il est vécu comme une expérience d'étrangeté angoissante, composée d'interprétations, d'intuitions, d'hallucinations avec sentiment de dépersonnalisation ou d'influence. Le délire est non systématisé, flou, incohérent, peu compréhensible, volontiers abstrait et variable dans le temps.

À ces symptômes est associée la symptomatologie anxieuse et dépressive, ainsi qu'au long cours des altérations cognitives.

Formes cliniques

Il est possible aujourd'hui de définir plusieurs formes cliniques de la schizophrénie.

► La schizophrénie paranoïde

C'est la forme la plus fréquente et la plus riche en symptômes. L'activité délirante est prépondérante. Cette forme apparaît le plus souvent après un ou plusieurs accès délirants aigus. L'évolution est souvent périodique au début du trouble (avec rechutes à l'arrêt des traitements). C'est la forme qui répond le mieux aux antipsychotiques classiques.

► L'hébéphrénie

Elle représente environ 20 % des schizophrénies et débute typiquement de façon insidieuse et progressive avec un appauvrissement et une détérioration intellectuelle. La dissociation, l'indifférence sont au premier plan. Il s'installe un état déficitaire croissant et des possibilités d'adaptation sociale de plus en plus appauvries. Il y a peu de phénomènes délirants. Cette forme est très peu sensible aux antipsychotiques classiques.

► La schizophrénie catatonique

Fréquente au début du siècle, elle est rare de nos jours. Son pronostic est des plus sévères car l'évolution se fait vers l'immobilité et le mutisme quasi total. Cette forme se caractérise par une désorganisation principalement motrice (négativisme, oppositionisme, catalepsie, écholalie, écho-praxie). Certains syndromes catatoniques évoluent de façon récurrente et périodique.

► La schizophrénie simple

Elle est très peu fréquente, se caractérise par la survenue insidieuse et progressive de bizarreries du comportement, d'une

incapacité à répondre aux exigences de la vie en société et d'une diminution globale des performances. Le trouble conduit habituellement à une désinsertion sociale croissante avec vagabondage, inactivité et absence de projets.

► La schizophrénie indifférenciée

C'est un état répondant aux critères généraux de la schizophrénie, mais ne répondant à aucune des formes cliniques abordées ci-dessus ou répondant simultanément aux critères de plusieurs de ces formes sans prédominance nette d'un groupe déterminé de caractéristiques diagnostiques.

► Autres formes

Les autres formes plus marginales sont :

- Les *troubles schizoaffectifs* : alternance de phase d'excitation et de dépression. C'est une forme frontière entre la schizophrénie et la maladie maniaco-dépressive.
- La *schizophrénie pseudo-névrotique* : elle débute par des symptômes d'allure névrotique.
- La *schizophrénie hébédo-phrénique* : forme mineure d'hébéphrénie se caractérisant par des troubles de conduite antisociale.

Évolution

Les données récentes de 1997 (Brazo et Dollfus, 1997; Rouillon, 1999) montrent qu'en matière de pronostic à long terme, dans 20 à 25 % des cas, la guérison ou une stabilisation sans altération massive de la personnalité et de l'insertion est observée. Dans 50 à 60 % des cas, la vie communautaire est possible avec des atteintes variables de l'adaptation sociale et des relations interpersonnelles. Une prise en charge thérapeutique soutenue est nécessaire. Dans les 20 à 25 % restants, l'évolution est gravement déficitaire avec des symptômes importants, permanents qui entraînent une dégradation sociale et intellectuelle importante avec hospitalisation ou assistance constante. Toutefois, il est à noter que l'évolution de la maladie n'est pas unique et uniforme. Le tableau 43.2 résume les 8 cas possibles décrits.

Insérer tableau 43.2 page 826 de la précédente édition
La CIM-10 et le DSM-IV signalent également 8 types d'évolution : continue, épisodique avec déficit progressif, épisodique avec déficit stable, épisodique rémittente, rémission incomplète, rémission complète, autre et évolution imprévisible.

TRAITEMENTS UTILISÉS DANS LES SCHIZOPHRÉNIES

Pendant des décennies, la thérapeutique des troubles psychotiques et de la schizophrénie a été fondée sur l'hypothèse de l'hyperdopaminergie et l'utilisation des neuroleptiques ou antipsychotiques « classiques » à propriétés antidopaminergiques, mais bloquant sans spécificité une large variété de récepteurs, responsables des effets thérapeutiques, mais également de nombreux effets indésirables.

Classification

► Clinique

Les antipsychotiques classiques ou neuroleptiques répondent à la définition en cinq critères établis par Delay et Deniker en 1957.

Ce sont des psycholeptiques qui provoquent :

1. la création d'un état d'indifférence psychomotrice (neutralité émotionnelle, lenteur des mouvements, baisse de l'initiative) sans altération de la conscience et de l'activité intellectuelle ;
2. une action inhibitrice des états d'excitation, d'agressivité, d'agitation et réduction des états maniaques ;
3. une réduction des symptômes des psychoses aiguës et chroniques ;
4. des effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs ;
5. une action sous-corticale dominante.

Pendant très longtemps, il a été considéré qu'il était impossible de dissocier les effets antipsychotiques des effets indésirables. Aujourd'hui, cette hypothèse est caduque et il a été montré qu'il existait des substances ayant des effets antipsychotiques sans ou avec peu d'effets neurologiques. Ces substances sont appelées neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques. Ces substances par rapport à la définition de Delay et Deniker ne répondent pas aux conditions 1, 4 et 5 c'est-à-dire qu'elles créent un état d'indifférence psychomotrice moindre, présentent une faible incidence des effets indésirables neurologiques et possèdent une action sous-corticale faible (effets extrapyramidaux).

Il est possible de définir les propriétés thérapeutiques des antipsychotiques comme une :

1. **action antipsychotique antiproduitive** : efficacité sur les symptômes psychotiques productifs : délires et hallucinations ;
2. **action sédatrice** : efficacité sur l'angoisse psychotique ; dans les états d'agitation (agitation maniaque), l'excitation psychomotrice ;
3. **action antidéficitaires (effets incisifs ou désinhibiteurs)** : efficacité sur les aspects catatoniques, l'inhibition, l'appauvrissement idéo-affectif ; mobilisation, reprise de contact dans les psychoses chroniques avec composante autistique, schizophrénie déficitaire ;
4. **au long cours** : rôle préventif sur les récurrences délirantes et déficitaires.

Pour tenter de classer les différents principes actifs en fonction de leur profil, de nombreuses classifications ont été développées : Celle de Delay et Deniker permettant de lier les effets thérapeutiques et indésirables, celle de Bobon, Pinchard et Collard, plus connue sous le nom d'« étoile de Liège » classant les antipsychotiques selon 6 items représentés par les 6 bras de l'étoile. Cette classification précise est peu utilisée. D'autres classifications ont été publiées comme celles de Deniker et Ginestet en 1973, celle de Lecrubier et Puech en 1984...

► Chimique

La classification chimique reste la seule classification des antipsychotiques qui soit consensuelle même si cette

classification n'a pas d'application directe en clinique. Toutefois, elle permet aujourd'hui de comprendre, avec l'aide de la pharmacologie, les différents profils cliniques.

Mécanisme d'action

La sélectivité sur tel ou tel neurotransmetteur et l'affinité différentielle sur les récepteurs D1, D2, D3 et D4 permettront de discriminer les antipsychotiques.

► Sur le système dopaminergique

(Blin *et al.*, 1997 ; Costentin, 1997a)

Le blocage des récepteurs dopaminergiques centraux post- et présynaptiques entraîne sur :

- les voies méso-limbique et méso-corticale : les effets antipsychotiques ;
- la voie nigrostriée : les effets extrapyramidaux ;
- la voie tubéro-infundibulaire : les effets neuro-endocriniens.

Le blocage des récepteurs périphériques provoque les effets antiémétiques.

► Sur le système sérotoninergique

(Blin *et al.*, 1997a ; Hamon, 1997)

L'antagonisme sur les récepteurs 5HT₂ et éventuellement 5HT₁ est responsable des effets antidéficitaires, antiagressifs, de la régulation des troubles de l'humeur, du comportement alimentaire, du sommeil et des effets anxiolytiques.

► Sur le système noradrénergique

(Blin *et al.*, 1997b)

Le blocage des récepteurs α centraux et périphériques entraîne les effets sédatifs et effets neurovégétatifs.

► Sur le système cholinergique

Le blocage des voies cholinergiques provoque les effets parasympatholytiques ou anticholinergiques qui sont souvent rencontrés avec cette classe.

► Sur les récepteurs histaminiques

Le blocage des récepteurs H₁ est responsable des effets sédatifs des antipsychotiques.

► Sur le système GABAergique

(Krebs, 1999)

L'effet sur le système GABAergique est également responsable des effets extrapyramidaux.

Mécanisme d'action particulier des antipsychotiques récents

► Clozapine, olanzapine, rispéridone

Elles sont antisérotoninergiques (5HT₂ présynaptique contrôlant la libération de dopamine) et antidopaminergiques (D2).

Le ratio 5HT₂/D2 explique les effets antidéficitaires liés aux effets sur la zone corticale frontale et les effets antipro-

Tableau 43.3. Classification chimique des antipsychotiques.

Structure chimique		DCI	Spécialités	Propriétés cliniques
Phénothiazines	Aliphatiques	chlorpromazine	<i>Largactil</i>	Classe antiproductive Polyvalent
		lévomépromazine cyamémazine	<i>Nozinan</i> <i>Tercian</i>	Sédatif
	Pipéridiniques	pipotiazine propériciazine	<i>Piportil</i> <i>Neuleptil</i>	Sédatif
	Pipérazinées	perphénazine fluphénazine	<i>Trilifan</i> <i>Moditen</i> <i>Modécate</i>	
Thioxanthènes	Pipérazinées	flupentixol zuclopentixol	<i>Fluanxol</i> <i>Clopixol</i>	Classe antiproductive, sédatif
Butyrophénones	Pipéridinées	halopéridol pipampérone dropéridol	<i>Haldol</i> <i>Dipipéron</i> <i>Droleptan</i>	Classe antiproductive Sédatif
	Proche butyrophénone	penfluridol pimozide	<i>Semap</i> <i>Orap</i>	désinhibiteur
Benzamides		tiapride	<i>Tiapridal</i> <i>Tiapride</i>	Sédatif
		sultopride sulpiride amisulpride	<i>Sultopride</i> <i>Dogmatil</i> <i>Synédil</i> <i>Sulpiride</i> <i>Solian</i> <i>Amisulpride</i>	Bipolaire
Benzisoxazoles		rispéridone	<i>Risperdal</i> <i>Riperdaloro</i> <i>Risperdal consta</i>	Classe antiproductive et antidéficitaire
Dibenzooxazépine		loxapine	<i>Loxapac</i>	Classe polyvalente
Dibenzodiazépines		clozapine	<i>Leponex</i> <i>Clozapine</i>	Classe antiproductive et antidéficitaire
		olanzapine aripiprazole	<i>Zyprexa</i> <i>Abilify</i>	Classe antiproductive et antidéficitaire

ductifs liés aux effets sur la zone mésolimbique. Les effets antidopaminergiques sur la zone nigrostriée et sur la zone tubéro-infundibulaire sont corrigés par les effets 5HT₂ et les effets anticholinergiques de la clozapine et de l'olanzapine.

► Aripiprazole

Il exerce des effets agonistes partiels sur les récepteurs D2 expliquant la réduction des symptômes productifs ou déficitaires. Les effets antagonistes 5HT_{2A} lèvent l'inhibition dopaminergique, d'où l'efficacité sur le syndrome déficitaire et l'amélioration de tolérance neurologique. C'est aussi un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A}, d'où l'effet sur les symptômes dépressifs associés.

Pharmacocinétique

► Résorption

Après administration par voie orale, les antipsychotiques sont absorbés essentiellement au niveau de l'intestin grêle. Leur absorption se fait sous forme non ionisée par diffusion passive. Leur diffusion est dépendante de la liposolubilité. Les phénothiazines, antipsychotiques les plus lipophiles, sont aussi les plus vite absorbés. Toutefois, la bonne biodisponibilité de ces antipsychotiques est également expliquée par le fait que ces principes actifs sont des inhibiteurs des glycoprotéines P intestinales (système d'efflux) et des cytochromes P450 intestinaux,

notamment 3A4, responsables en partie de la métabolisation présystémique (= métabolisation intestinale).

Après administration intramusculaire, sous forme de solution aqueuse (forme rapide), la résorption complète est généralement obtenue en moins de 4 heures. Pour avoir une action plus lente, les antipsychotiques sont transformés en ester d'acide gras. L'ester est lentement résorbé, puis hydrolysé et c'est la forme hydrolysée qui est active.

► Distribution

Les antipsychotiques sont des substances qui se fixent aux protéines plasmatiques, surtout l'albumine. Les sites protéiques plasmatiques ne sont jamais saturés ; il n'y a donc pas d'interaction sur la fixation protéique avec cette classe de médicament. La forme liée est comprise entre 60 et 90 %.

Les antipsychotiques diffusent dans tous les tissus et se concentrent dans les tissus les plus vascularisés : cœur, rein, poumon, foie... Les plus lipophiles s'accumulent dans le tissu adipeux. Cette liaison tissulaire est très stable et c'est ce qui explique la présence de ceux-ci ou de leurs métabolites plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

► Métabolisation

La métabolisation des antipsychotiques est plus ou moins intense. Toutes les transformations peuvent être rencontrées avec les antipsychotiques : déméthylation, hydroxylation, N-oxydation, désamination, sulfoxydation, etc. Toutes ces réactions sont médiées par des enzymes dont les plus connues sont celles dépendantes du cytochrome P450. Trois isoformes sont fréquemment rencontrées dans la métabolisation des antipsychotiques 1A2, 2D6 et le 3A4. Toutefois, d'autres enzymes de phase I semblent incriminées dans ces métabolisations comme les flavines oxydases.

► Élimination

Tous les antipsychotiques sont éliminés dans les urines et le foie, soit sous forme non métabolisée, soit sous forme biotransformée. La caractéristique de cette élimination est d'être lente, voire très lente.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES

Schizophrénies

Le traitement varie selon traitement d'attaque ou d'entretien, selon forme clinique productive ou déficitaire (voir paragraphe suivant).

Cas particuliers : schizophrénies résistantes.

Autres indications en psychiatrie

► Psychoses aiguës

- accès maniaques ;
- psychoses délirantes aiguës.

► Psychoses chroniques

- délires chroniques non schizophréniques ;
- psychose hallucinatoire chronique ;
- délires paranoïaques ;

► Autres

- états d'agitation et d'agressivité ;
- mélancolies délirantes ;
- insomnies rebelles ;
- psychasthénie, anorexie.

UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LE SCHIZOPHRÈNE ADULTE

Cinq facteurs doivent être considérés lorsqu'un traitement est mis en place chez un patient (Keks, 1997) :

- l'état général du patient ;
- sa tolérance aux effets indésirables ;
- l'environnement et notamment le stress qui peut nuire à l'observance ;
- la clinique ;
- la phase de la maladie.

En théorie, la supériorité des neuroleptiques atypiques semble aujourd'hui prouvée dans les études, tout en étant non dénués d'effets indésirables tels que prise de poids, perturbations métaboliques, allongement de l'espace QT, etc. Les neuroleptiques classiques deviennent, peu à peu, des traitements de deuxième intention. Toutefois, en pratique, le choix de l'antipsychotique se fera principalement en fonction des préférences du prescripteur, elles-mêmes formées à partir des connaissances et des expériences antérieures. Il est possible de résumer le choix d'un antipsychotique de la manière suivante (Beraud et Vaury, 1997 ; Kapsambelis, 1998) :

Face à une forme paranoïde

Lorsque les phases d'hallucinations et de délires sont prépondérantes, la prescription s'orientera vers des antipsychotiques polyvalents tels que la chlorpromazine, la trifluopérazine ou la fluphénazine. Toutefois, les butyrophénones comme l'halopéridol à dominante antiproductive ou le pimozide, sont considérées comme les médicaments de référence dans cette indication.

L'arrivée des nouveaux antipsychotiques a modifié quelque peu cette stratégie du fait de leur meilleur profil de tolérance. L'amisulpride à forte dose possède des propriétés antiproductives, de même que la rispéridone, l'olanzapine ou la loxapine aux doses thérapeutiques.

Dans le cadre de ces formes paranoïdes, en pratique, il est souvent retrouvé un antipsychotique associé sédatif de type cyamémazine.

Face à une forme accompagnée d'une anxiété majeure

Quand l'angoisse psychotique prédomine, les principes actifs à forte capacité sédatrice et anxiolytique tels que la lévomépromazine, la cyamémazine ou le zuclopentixol peuvent être administrés (Radat, 1995 ; Goutal, 2000). Les deux derniers antipsychotiques commercialisés en France, rispéridone et olanzapine, sont également efficaces sur l'anxiété.

Face à une forme avec agitation clastique

Devant ce type de manifestation, le choix des prescripteurs se porte vers des médicaments très sédatifs (Goutal, 2000 ; Couchet *et al.*, 1996) :

- les butyrophénones comme le dropréridol ou le pipamperone. Toutefois, pour des problèmes d'allongement de l'espace QT, le dropréridol n'a plus l'AMM dans cette indication ;
- les phénothiazines comme la fluphénazine, la propérialazine ou lévomépromazine ;
- les thioxanthènes avec le zuclopentixol ;
- la loxapine ;
- l'olanzapine.

Les deux derniers principes actifs étant aujourd'hui les traitements de référence dans cette indication.

Face à une forme déficitaire

Aujourd'hui, il est possible de distinguer les déficits primaires touchant les sujets jeunes n'ayant pas une longue histoire de neuroleptisation et les déficits secondaires qui surviennent après des années de traitement par des antipsychotiques antiproductifs (Abadie et Dupont, 1996 ; Vanelle, 1996). Dans cette catégorie, il est possible de classer :

- les butyrophénones comme le penfluridol ou le trifluoréridol ;
- les phénothiazines pipérazinées telles que pipothiazine ;
- les benzamides substitués comme sulpiride et surtout l'amisulpride ;
- les antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole ouvrant une nouvelle ère dans le traitement des formes déficitaires de la schizophrénie.

UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LA SCHIZOPHRÈNE ENCEINTE

Avant la grossesse, il est indispensable de mettre en place une collaboration avec un gynécologue afin de régulariser le cycle menstruel, le plus souvent perturbé avec les antipsychotiques. Il est généralement de règle, quand cela est possible, d'arrêter le traitement à visée antipsychotique pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Durant les 6 derniers mois, le traitement est effectué par des antipsy-

chotiques à faible dose. Les prescripteurs ont tendance à utiliser des médicaments mis sur le marché depuis longtemps car ils connaissent le faible potentiel de toxicité de ces produits pour le fœtus et le futur bébé.

UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LE SCHIZOPHRÈNE ENFANT

Chez l'enfant, la prescription des antipsychotiques se fait le plus souvent par analogie avec la prescription chez l'adulte sans tenir compte de certaines spécificités liées à cet âge au niveau pharmacocinétique ou neurobiologique (maturité et sensibilité des neurotransmetteurs). Le médicament qui est le plus employé en première intention est l'halopéridol à faible dose. Souvent, la survenue des effets indésirables de type extrapyramidaux ou une inefficacité au bout de 6 à 8 mois conduit à utiliser des antipsychotiques atypiques, malgré l'absence d'AMM pour cette tranche d'âge (Vantalon, 1999).

UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LE SCHIZOPHRÈNE ÂGÉ

Chez les sujets âgés, les antipsychotiques classiques sont dans 50 % des cas inefficaces, entraînent des effets indésirables importants de type extrapyramidaux ou une hypotension orthostatique, ce qui provoque une mauvaise observance et des rechutes. Dans ce cadre, en utilisant les nouveaux antipsychotiques ayant moins d'effets indésirables, une pharmacocinétique moins sensible aux modifications dues à l'âge et en prescrivant des doses faibles, il est possible d'améliorer l'efficacité des thérapeutiques chez cette catégorie de patient. Cependant, l'utilisation est déconseillée chez le patient âgé atteint de démence avec troubles psychotiques ou du comportement, en raison du risque de mortalité et d'événements cérébro-vasculaires augmenté.

UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LE SCHIZOPHRÈNE RÉSISTANT

La résistance à un traitement antipsychotique est caractérisée par l'impossibilité de réduire de façon satisfaisante tout ou partie des signes cliniques ou sociaux de la pathologie. Elle se différencie de la rechute dans laquelle la phase de détérioration a été précédée par une phase d'amélioration plus ou moins longue de l'état du patient. Afin de cerner ce phénomène, une définition officielle a été fournie : la résistance aux antipsychotiques est l'absence de rémission clinique ou sociale, malgré la prescription d'au moins deux antipsychotiques prescrits, à posologie élevée, pendant au moins six semaines. Avec cette définition, il y aurait en France entre 800 et 37 000 patients présentant cet état soit entre 5 et 25 % des schizophrènes (Beaufils, 1994).

Le traitement de la schizophrénie réfractaire est réalisé par la clozapine (Gaussares, 1996). Elle peut être prescrite chez des patients se trouvant dans des structures hospitalières, extrahospitalières ou en ambulatoire mais nécessitant des retours réguliers en consultation à l'hôpital.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

POSOLOGIE

Dans les tableaux 43.4 et 43.5, seules sont présentées les spécialités et les formes galéniques pour lesquels il existe une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la schizophrénie et/ou des troubles psychotiques en 2001.

Formes disponibles en France

► Formes à libération immédiate

Voir tableau 43.4a.

► Formes à libération prolongée

Voir tableau 43.4b.

Les posologies

► Posologies des formes immédiates

Voir tableau 43.5a.

► Posologies des formes à libération prolongée

Voir tableau 43.5b.

Tableau 43.4a. Spécialités et les formes galéniques à libération immédiate disponibles sur le marché français.

DCI	Spécialité	Forme orale sèche (mg)	Forme orale liquide (mg/mL)	Forme injectable (mg/ampoule)
chlorpromazine	<i>Largactil</i>	Cp. séc. à 25 et 100	40	25
lévomépromazine	<i>Nozinan</i>	Cp. séc. à 25 et 100	40	25
cyamémazine	<i>Tercian</i>	Cp. séc. à 25 et 100	40	50
pipotiazine	<i>Piportil</i>	Cp. séc. à 10	40	10
propériciazine	<i>Neuleptil</i>	Cp. à 25 et gél. à 10	10 et 40	
fluphénazine	<i>Moditen</i>	Cp. à 25 et cp. séc. à 100	40	25 et 125
flupentixol	<i>Fluanxol</i>		40	
zuclopentixol	<i>Clopixol</i>	Cp. à 10 et 25	20	
halopéridol	<i>Haldol</i>	Cp. à 1, 5 et 20	2 et 20	5
pipampérone	<i>Dipipéron</i>	Cp. séc. à 40	40	
dropéridol	<i>Droleptan</i>			2,5 et 5
penfluridol	<i>Semap</i>	Cp. à 20		
pimozide	<i>Orap</i>	Cp. séc. à 1 et 4		
tiapride	<i>Tiapridal</i> <i>Tiapride Panpharma</i>	Cp. séc. à 100 Cp. séc. à 100	137,9	100
sultopride	<i>Barnétil</i> <i>Sultopride panpharma</i>	Cp. séc. à 400 Cp. séc. à 400	244 244	200
sulpiride	<i>Dogmatil</i> <i>Synédil fort Gé</i>	Cp. à 200 Cp. à 200		100 100
amisulpride	<i>Solian</i> <i>Amisulpride</i>	Cp. séc. à 50, 200 et 400		200
rispéridone	<i>Risperdal</i> <i>Risperadoro</i>	Cp. séc. à 1, 2 et 4 Cp. à 0,5, 1, 2, 3 et 4	1	
loxapine	<i>Loxapac</i>	Cp. à 25, 50 et 100	25	50
clozapine	<i>Leponex</i> <i>Clozapine panpharma</i>	Cp. à 25 et cp. séc. à 100 Cp. à 25 et cp. séc. à 100		
olanzapine	<i>Zyprexa</i>	Cp. à 5, 7,5 et 10 Cp. velotab à 5, 10, 15, et 20		
aripiprazole	<i>Abilify</i> <i>Abilify orodispersible</i>	Cp. à 10 et 15 Cp. à 10 et 15		

Tableau 43.4b. Spécialités injectables à libération prolongée disponibles sur le marché français.

DCI	Spécialité	Forme injectable (mg/ampoule)	Forme
pipotiazine	<i>Piportil L4</i>	25 et 100	Solution huileuse
perphénazine	<i>Trilifan retard</i>	100	
fluphénazine	<i>Moditen action prolongée</i>	25 et 100	
flupentixol	<i>Fluanxol LP</i>	20 et 100	
zuclopentixol	<i>Clopixol action semi-prolongée</i> <i>Clopixol action prolongée</i>	50 et 100 200	
halopéridol	<i>Haldol décanoas</i>	50	
rispéridone	<i>Risperdal Consta</i>	25, 37,5 et 50	Suspension de microsphères

Tableau 43.5a. Posologies usuelles des antipsychotiques à libération immédiate.

DCI	Spécialité	Adulte	Enfant	Fréquence
chlorpromazine	<i>Largactil</i>	Per os : 25 à 600 mg/jour IM : 25 à 50 mg/jour	1 mg/kg/j	2 à 3 prises 2 à 3 prises
lévomépromazine	<i>Nozinan</i>	Per os : 25 à 400 mg/jour IM : 25 à 50 mg/jour		2 à 3 prises 2 à 4 prises
cyamémazine	<i>Tercian</i>	Per os : 25 à 600 mg/jour IM : 25 à 50 mg/jour		2 à 3 prises 1 à 4 prises
pipotiazine	<i>Piportil</i>	Per os : 10 à 30 mg/jour IM : 10 mg/jour		1 à 2 prises 1 à 2 prises
propériciazine	<i>Neuleptil</i>	Per os : 5 à 200 mg/jour	1 mg/année/j	2 à 3 prises
fluphénazine	<i>Moditen</i>	Per os : 25 à 800 mg/jour		2 à 3 prises
flupentixol	<i>Fluanxol</i>	Per os : 20 à 400 mg/jour	> 5 ans : 2 à 25 mg/j	1 à 2 prises
zuclopentixol	<i>Clopixol</i>	Per os : 50 à 200 mg		2 à 3 prises
halopéridol	<i>Haldol</i>	Per os : 2 à 40 mg		2 à 3 prises
pipampérone	<i>Dipipéron</i>	Per os : 40 à 120 mg	> 5 ans : 5 gtt/année/j	1 à 2 prises
dropéridol	<i>Droleptan</i>	IM : 5 mg		4 à 6 prises
penfluridol	<i>Semap</i>	Per os : 20 à 60 mg		1 prise/semaine
pimozide	<i>Orap</i>	Per os : 2 à 16 mg	1 à 3 mg/jour	1 prise le soir
tiapride	<i>Tiapridal, Tiapride</i>	Per os : 200 à 800 mg IM ou IV : 100 à 1 600 mg	> 7 ans : 150 mg/j	2 à 3 prises 2 à 3 prises
sultopride	<i>Barnétil, Sultopride panpharma</i>	Per os : 400 à 1 600 mg IM : 100 à 400 mg		2 à 4 prises 1 à 3 prises
sulpiride	<i>Dogmatil, Synédil fort, Sulpiride</i>	Per os : def : 200 à 600 mg Prod : 600 à 1 800 mg IM : 100 mg		2 à 3 prises 2 à 3 prises 2 à 4 prises
amisulpride	<i>Solian, Amisulpride</i>	Per os : def : 50 à 250 mg Prod : 600 à 1 200 mg IM : 200 mg		2 à 3 prises 2 à 3 prises 2 prises
rispéridone	<i>Risperdal</i>	Per os : 0,5 à 8 mg		2 prises
loxapine	<i>Loxapac</i>	Per os : 50 à 300 mg IM : 25 à 50 mg		1 à 3 prises 2 à 3 prises
clozapine	<i>Leponex, Clozapine panpharma</i>	Per os : 150 à 600 mg		1 à 3 prises
olanzapine	<i>Zyprexa</i>	Per os : 5 à 20 mg		1 à 2 prises
aripiprazole	<i>Abilify</i>	Per os : 15 à 30 mg		1 prise

def : caractère déficitaire; Prod : caractère productif.

Tableau 43.5b. Posologies usuelles des antipsychotiques à libération prolongée.

DCI	Spécialité	Adulte	Fréquence
pipotiazine	<i>Piportil L4</i>	IM : 10 mg/jour	4 semaines
perphénazine	<i>Trilifan retard</i>	IM : 50 à 300 mg/jour	2 à 4 semaines
fluphénazine	<i>Modécate</i>	IM : 25 à 150 mg/prise	3 à 4 semaines
flupentixol	<i>Fluanxol LP</i>	IM : 20 à 300 mg	2 à 3 semaines
zuclopentixol	<i>Clopixol</i> action semi-prolongée <i>Clopixol</i> action prolongée	IM : 50 à 100 mg IM : 200 à 400 mg	2 à 3 jours 2 à 4 semaines
halopéridol	<i>Haldol décanoas</i>	IM : 50 à 300 mg	4 semaines
rispéridone	<i>Risperdal Consta</i>	IM : 25 à 50 mg	2 semaines

PRÉVENTION DE LA IATROPATHOLOGIE

Les contre-indications

Les contre-indications avec les antipsychotiques sont très nombreuses, diffèrent d'une classe à une autre, et même d'un principe actif à un autre dans une même classe. Le tableau 43.6 résume les principales contre-indications rencontrées avec les antipsychotiques (Vidal 2001).

Les effets indésirables

Les antipsychotiques sont des médicaments efficaces mais non dénués d'effets indésirables, gênants voire graves. Il est possible de les classer en 5 catégories : les effets psychiques, neurologiques, neurovégétatifs, endocriniens et métaboliques et enfin effets rares et imprévisibles (Adouard, 1997 ; Costentin, 1998 ; Keks, 1998 ; Couturier, 1998 ; Schwartz, 1995).

► Les effets psychiques

• Le syndrome d'indifférence psychomotrice

Ce syndrome correspond à une hypoactivité synaptique par blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques au niveau méso-limbo-cortical. Il se traduit par une accentuation excessive de la passivité, de l'indifférence, etc. Cet effet majore les effets de la composante déficitaire de cette maladie. Ce syndrome survient le plus souvent avec les antipsychotiques sédatifs ; il régresse avec la diminution des doses et avec la prise unique vespérale.

• L'effet de désafférentation

Cet effet se caractérise par une augmentation de la fréquence des cauchemars et par une altération des capacités mnésiques.

• Hypovigilance

La diminution de la vigilance, avec somnolence et sédation excessive, accentue l'indifférence affective et l'éloignement du patient vis-à-vis du monde qui l'entoure. Cet effet survient surtout avec les principes actifs sédatifs et après deux à quatre mois de traitement. Cet effet serait le

résultat du blocage des récepteurs noradrénergiques, histaminiques et dopaminergiques postsynaptiques au niveau méso-limbo-cortical.

• Asthénie

Cette sensation d'asthénie, souvent accompagnée d'une lassitude, est une plainte fréquente des patients traités par antipsychotiques à libération prolongée. Cette plainte survient généralement en début de traitement.

• Dépression

Cet effet indésirable est plus fréquent avec les formes à libération prolongée et avec les produits incisifs. La dépression apparaît lors du traitement, quand le sujet reprend contact avec la réalité, après correction des symptômes positifs de la schizophrénie. Cet effet peut être considéré comme la marque de l'efficacité du traitement (blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques), mais il représente un véritable danger vital car le suicide est une cause fréquente de décès chez le sujet schizophrène. Ce risque est encore amplifié par le fait que la maladie elle-même peut être dépressogène.

• La réactivation anxieuse

Cette réactivation se produit essentiellement chez les sujets sensibles (comme les sujets âgés) avec les antipsychotiques désinhibiteurs. Elle est consécutive à la mobilisation de l'affect lors de la reprise du contact avec autrui. Cette anxiété serait liée à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques mésolimbiques et nigrostriés.

• Confusion

Cet effet lié à une altération cognitive est principalement dû à l'effet anticholinergique des antipsychotiques. Il est donc principalement rencontré avec la classe des phénothiazines et chez les personnes âgées.

► Les effets neurologiques

• Abaissement du seuil épileptogène

Cet effet est constant et engendre chez le sujet ayant naturellement un seuil épileptogène bas, un risque important de convulsions.

• Effets extrapyramidaux

Les antipsychotiques, surtout les classiques, engendrent, dans 90 % des cas, des effets extrapyramidaux par blocage dopaminergique de la voie nigrostriée. Parmi ces effets, il est possible de distinguer les effets précoces, subaigus - chroniques et les tardifs.

Précoces

Dyskinésies, dystonies aiguës (mouvements anormaux involontaires de la face : protrusion de la langue, trismus, crises oculogyres, torticolis, etc.). Ces troubles surviennent après les premières prises (moins de 5 jours après le début du traitement) et touchent 40 % des sujets, le plus souvent des sujets jeunes et de sexe masculin.

Ces effets sont plutôt rencontrés avec les antipsychotiques classiques incisifs. La physiopathologie des dystonies aiguës n'est pas encore clairement définie. Elles seraient dues une hypersensibilité dopaminergique et/ou un déficit en transmission dopaminergique.

Subaigus et chroniques

Syndrome type parkinsonien. — Il signe l'imprégnation aux antipsychotiques classiques. Il se développe au cours des premières semaines de traitement et touche 59 % des sujets, le plus souvent âgés de plus de 45 ans, pour des doses modérées d'antipsychotique classique. Ils sont souvent précoces, parfois tardifs, paroxystiques ou continus. Ils se caractérisent par 3 grands symptômes :

- akinésie : rareté du mouvement et de la mimique ;
- hypertonie : rigidité cédant par à-coup, dite en roue dentée ;
- tremblement de repos : accentué par l'émotion et disparaissant à l'effort.

Syndrome hyperkinéto-hypertonique avec akathisie (impossibilité de rester assis) et tasikinésie (tendance à la déambulation permanente). — Il serait provoqué par les effets désinhibiteurs des antipsychotiques. Ce syndrome touche 26 % des patients sous antipsychotiques classiques.

Tableau 43.6. Les contre-indications des antipsychotiques.

Terrain \ DCI	Agranulocytose	Intolérance au gluten	Hypersensibilité au produit	Grossesse, allaitement	Enfants	Cardiopathie grave	Bradycardie / tachycardie	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique	Glaucome, adénome	Phéochromocytome	Dépression sévère	Épilepsie non contrôlée	Maladie de Parkinson	État comateux	Hémopathie	Tumeur dépendant de la prolactine
chlorpromazine	X	X	X	X						X							
lévomépromazine	X	X	X	X						X							
cyamémazine	X	X	X	X						X							
pipotiazine	X	X	X	X						X							
propériciazine	X	X	X	X						X							
perphénazine	X		X	X						X							
fluphénazine	X		X	X						X							
thiopropérazine	X	X	X	X						X							
trifluopérazine	X	X	X	X						X							
flupentixol										X							
zuclopentixol				X				X	X	X							
halopéridol			X	X											X		
pipampérone			X	X											X		
drolipéridol			X									X		X			
penfluridol			X	X										X			
pimozide			X	X										X			
tiapride			X	X							X						
sultopride			X	X			X				X						
sulpiride			X	X							X						
amisulpride			X	X	X			X			X						X
rispéridone			X	X													
loxapine			X		X										X		
clozapine	X		X			X		X	X	X			X			X	
olanzapine			X							X							
aripiprazole			X	X		X											

Tardifs

Les dyskinésies tardives surviennent, surtout après 50 ans, particulièrement chez la femme, et après au moins 3 mois de traitement, mais souvent après plusieurs années de traitements prolongés, parfois suite à une diminution de posologie ou à l'arrêt de traitement. Elles touchent entre 10 et 30 % des patients et sont en grande partie irréversibles. Leur apparition est favorisée par l'arrêt simultané des anticholinergiques associés. Tous les antipsychotiques peuvent engendrer des effets indésirables de ce type ; toutefois les sédatifs entraîneraient une fréquence moindre.

Les dyskinésies tardives sont caractérisées par des mouvements anormaux très variés. Toutefois ils touchent préférentiellement la région bucco-linguo-masticatrice, les membres et le tronc. Lorsque ces deux régions sont atteintes, ces dyskinésies tardives peuvent prendre l'apparence de mouvements choréo-athétosiques.

► Effets neurovégétatifs

• Effets cardio-vasculaires

L'hypotension orthostatique avec tachycardie réactionnelle survient surtout au début de traitement et avec des posologies fortes. Cet effet est lié au blocage de l'activité anticholinergique et α -1-adrénergique. Les butyrophénones comme l'halopéridol n'entraînent pas d'hypotension orthostatique.

• Effets atropiniques périphériques

Ces effets sont rencontrés avec les antipsychotiques ayant une forte *activité anticholinergique*. Les symptômes sont :

- *sécheresse de la bouche* : hyposialorrhée, aggravée par antiparkinsoniens anticholinergiques. Cette hyposialorrhée favorise les caries dentaires, les mycoses buccales et les parodontites. Dans certains cas, l'effet inverse est rencontré : hypersialorrhée liée à un effet α_2 (fréquence de 30 % avec clozapine) (Grohmann *et al.*, 1989). Cet effet paradoxal non grave peut être gênant durant le sommeil, car il peut entraîner des pneumopathies d'inhalation ;
- *constipation* pouvant être opiniâtre, allant jusqu'à l'occlusion fonctionnelle et le fécalome et pouvant être mortelle. Cet effet est à rechercher particulièrement chez les sujets âgés ;
- *rétenion d'urine* : cet effet est d'autant plus marqué que le patient présente par ailleurs un adénome prostatique ;
- *troubles de l'accommodation oculaire* ;
- *augmentation de la pression intraoculaire* pouvant entraîner un glaucome. Cet effet survient surtout avec les phénothiazines.

► Effets métaboliques et endocriniens

• Hyperprolactinémie

Cet effet résulte du blocage dopaminergique de la voie tubéro-infundibulaire. Ce blocage entraîne un dérèglement de la sécrétion de la prolactine et des facteurs de sa régulation comme le PRF (*Prolactine Releasing Factor*)

et le PIF (*Prolactine Inhibiting Factor*). Cet effet sur la voie tubéro-infundibulaire est responsable des :

- *troubles endocriniens* : dysménorrhée voire aménorrhée, inhibition de l'ovulation, chez la femme galactorrhée, gynécomastie qui peuvent s'observer chez la femme et chez l'homme. Cet effet est plus fréquent avec les benzamides et il survient quelques semaines après le début du traitement. Ces effets sur le cycle menstruel ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception ;
- *troubles sexuels* : impuissance, frigidité, baisse de la libido.

• Prise de poids

La physiopathologie est multifactorielle : il est possible d'incriminer l'action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'action sur le métabolisme des glucides favorisant la lipogénèse, et l'action adrénolytique diminuant la lipolyse. La prise de poids peut parfois être supérieure à 10 kg, notamment lors de traitements prolongés. Cet effet est variable selon l'antipsychotique ; phénothiazines, benzamides, clozapine et olanzapine sont ceux qui entraînent les prises de poids les plus importantes.

• Dysrégulation thermique

Les antipsychotiques interfèrent avec la thermorégulation en induisant une hypothermie et donc une diminution du métabolisme basal, ce qui peut également avoir une répercussion sur le poids.

• Dyslipidémie, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose

Ces effets, surtout l'hyperglycémie, sont observés avec les nouveaux antipsychotiques (clozapine, olanzapine, rispéridone). Il faut surveiller, afin de dépister les patients ayant une tolérance au glucose abaissée, ceux pour lesquels un risque certain existe : patients ayant des diabétiques dans leur famille, obèses.

► Effets plus rares, imprévisibles

• Atteintes hépatiques

Des ictères cholestatiques voire cytolytiques peuvent apparaître chez certains patients.

• Atteintes cutanées

- photosensibilisation avec phénothiazines ;
- dépôts cutanés et conjonctivaux : couleur pourpre de la peau (*purple skin syndrome*) ;
- réactions cutanées allergiques (phénothiazines).

• Atteintes hématologiques

La leucopénie apparaît fréquemment lors de traitement par la chlorpromazine ou la thioridazine. Elle est souvent transitoire. Toutefois, il est estimé qu'un patient sur trois ou quatre mille développe une agranulocytose. Le risque d'agranulocytose sous clozapine est de l'ordre de 0,46 %. Des troubles immunitaires ont également été décrits avec les traitements par les phénothiazines et notamment avec la chlorpromazine.

• Atteintes oculaires

Les antipsychotiques peuvent entraîner des dépôts cornéens (rétinopathie pigmentaire).

• Atteintes cardiaques et vasculaires

Les antipsychotiques peuvent affecter le fonctionnement du muscle cardiaque par l'intermédiaire des systèmes sympathique et parasympathique, et notamment peuvent avoir un effet de type quinidinique sur les voies de conduction intracardiaque. Les principes actifs les plus cardiotoxiques sont la clozapine, la thioridazine et le pimozide, ils seront donc à utiliser avec précaution chez les sujets ayant des antécédents de cardiopathie. Des cas ont été observés de myocardites et de cardiomyopathies pouvant être fatales surtout les premiers mois de traitements.

Certains antipsychotiques ont entraîné un allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme pouvant se traduire par des troubles du rythme de type torsade de pointe. Cet effet qui est maintenant recherché systématiquement, semble être retrouvé avec de nombreux membres de cette famille thérapeutique. Cet effet est favorisé par la bradycardie, l'hypokaliémie et par l'association de médicaments proarythmogènes (association à surveiller ou contre-indiquée avec le dropéridol et le sultopride).

Le risque thromboembolique veineux idiopathique augmente significativement avec l'utilisation des antipsychotiques classiques. Toutefois, ce risque semble plus élevé dans les premiers mois de traitement et avec la chlorpromazine et la thioridazine comparées à l'halopéridol (Zornberg et Jick, 2000). Le risque thromboembolique est également augmenté sous antipsychotique atypique.

Le risque de mortalité et d'événements indésirables cérébro-vasculaires chez les sujets âgés atteints de démence avec troubles psychotiques ou du comportement est également augmenté.

► Syndrome malin

Le syndrome malin est un accident rare (0,5 à 1 % des sujets traités) mais entraînant une mortalité importante de l'ordre de 25 %. Ce syndrome peut survenir avec n'importe quel antipsychotique, quelles que soient sa famille chimique, l'ancienneté et la posologie du traitement. Toutefois, il semble plus fréquent avec les antipsychotiques incisifs, en cas d'association d'antipsychotiques et chez certains patients fragilisés.

La cause est mal élucidée. Il se présente comme un syndrome hyperthermique associé à une déshydratation massive, à une exacerbation de la symptomatologie neurologique (rigidité, contractures voire convulsions) et à des troubles de la conscience. Il est fréquent d'observer des perturbations biologiques avec des hyperleucocytoses, des troubles électrolytiques ainsi qu'une majoration des créatines phosphokinases musculaires au niveau sanguin traduisant le phénomène de rhabdomyolyse. Ce phénomène peut même se produire après l'arrêt du traitement.

La survenue de ce syndrome malin impose l'arrêt immédiat du traitement antipsychotique et une hospitalisation d'urgence en service de réanimation afin d'éviter si possible le collapsus cardiovasculaire et/ou l'insuffisance rénale aiguë.

Interactions médicamenteuses

Les associations médicamenteuses avec les antipsychotiques contre-indiquées (contre-indication absolue) ou déconseillées (contre-indication relative) inscrites au *Dictionnaire Vidal* sont peu nombreuses.

- Pour tous les antipsychotiques : **alcool**.
- Pour tous les antipsychotiques sauf dropéridol, thioxanthène, antipsychotique atypique : **antiparkinsoniens dopaminergiques**.
- Pour tous les antipsychotiques sauf pimozide, clozapine et olanzapine : **L-Dopa**.
- Pour les phénothiazines : **sultopride**.
- Pour la chlorpromazine, la fluphénazine, la thioridazine, dropéridol, halopéridol : **lithium**.
- Pour le sultopride : **antiarythmique de classe I, antidépresseurs imipraminiques, bradycardisants, amiodarone, bépéridil, disopyramide, érythromycine IV, quinidiniques, sotalol, vincamine**.

Par contre, les associations à prendre en compte et celle entraînant des précautions d'emploi sont très nombreuses, et, en cas de doute, il est conseillé de se reporter au livret des interactions médicamenteuses Vidal.

OBSERVANCE AU TRAITEMENT

Les gênes provoquées par les effets indésirables surtout neurologiques malgré la prescription des médicaments correcteurs, sont la première cause d'inobservance. Le changement d'antipsychotique est prescrit parfois uniquement dans ce but. D'autres causes d'inobservance peuvent être citées.

CHOIX D'UNE VOIE D'ADMINISTRATION

Les formes orales

Si les formes orales sont, pour l'ensemble de la population atteinte d'une pathologie chronique, les mieux perçues, en ce qui concerne les schizophrènes, ces formes ne sont pas toujours acceptées. Le traitement quotidien par comprimés est, pour eux trop contraignant; ceci est à l'origine de prises parfois anarchiques, qu'il s'agisse de prises massives ou plus fréquemment d'oublis, plus ou moins volontaires.

La forme liquide (Gury, 1999) possède l'avantage de permettre une adaptation fine et précise en fonction de l'évolution clinique du patient. Cette technique peut être res-

sentie par le patient comme une personnalisation du traitement à son cas et peut favoriser l'observance. Les formes liquides trouvent également leur intérêt lorsque certains patients sont réfractaires au traitement, en refusant ou feignant de prendre le médicament. L'impossibilité de le subtiliser ou de ne pas l'ingérer devant l'équipe soignante constitue un gage d'efficacité. Les deux inconvénients majeurs de ces formes buvables sont :

- les problèmes d'instabilité physico-chimique rendant la préparation instable en cas de mauvaise utilisation (mélange des solutions souvent incompatibles), préparation à l'avance de toutes les solutions (instable à l'air ou à la lumière...);
- les problèmes d'hygiène des flacons entamés, surtout en milieu hospitalier où les flacons ne sont pas refermés juste après utilisation et/ou le système de prélèvement n'est pas nettoyé après chaque emploi.

Les formes injectables à libération immédiate

Les formes injectables à libération immédiate sont utilisées principalement par voie IM et sont utiles pour débiter un traitement quand le patient est trop réticent ou ambivalent pour accepter la voie orale (Brazo et Dollfus, 1997). Elles seront également utilisées quand le patient manifestera une certaine violence. La voie IM permet d'avoir une action plus rapide que la voie orale avec une biodisponibilité proche de 100 %. Il existe 10 spécialités injectables commercialisées en France : 4 polyvalents, 2 désinhibiteurs et 4 sédatifs (tableau 43.2 et 43.4). L'olanzapine est également utilisée par voie injectable, pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes et/ou présentant des épisodes maniaques quand la voie orale n'est pas adaptée.

Les formes injectables à libération prolongée

Ces formes souvent improprement appelées « retard » sont des antipsychotiques pour lesquels une injection unique IM assure, selon les produits, entre 2 à 4 semaines d'efficacité. Ceci les différencie des antipsychotiques oraux qui nécessitent des prises quotidiennes. Ces formes sont principalement indiquées chez les patients réfractaires aux antipsychotiques oraux ou ayant fait l'objet de nombreuses rechutes sous thérapeutique orale alors que la pathologie était stabilisée en milieu hospitalier (Roquier, 1994). Ces formes favorisent l'observance des traitements car mieux supportées du fait d'un profil sérique plus constant et des concentrations sériques plus basses. Par rapport à la voie orale où le taux d'inobservance est de 40 à 60 % après 6 semaines de traitement, il n'est que de 10 à 15 % après 2 ans de traitement par les formes injectables prolongées. C'est certainement cette bonne observance qui explique qu'il y a beaucoup moins de rechute pour les patients traités par ces formes. Ces formes ont néanmoins quelques inconvénients ; s'il se produit un effet indésirable grave, il n'est pas possible de stopper rapidement l'arrivée du principe actif dans l'organisme et d'autre part, au long cours, les injections répétées peuvent entraîner la formation de granu-

lomes qui peuvent invalider le patient. Quant au *Risperdal Consta*, il est nécessaire de maintenir la chaîne du froid scrupuleusement. De plus, il est indispensable de respecter les conditions de reconstitution, soit une remise en suspension par agitation vigoureuse et une agitation immédiate.

CHOIX DES MODALITÉS DE TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE

Traitements discontinus ou continus

En partant du principe que les antipsychotiques s'accumulent dans l'organisme (cf. pharmacocinétique), un certain nombre de prescripteurs ont émis l'hypothèse d'un traitement discontinu afin de limiter cette accumulation.

► Traitement discontinu

(Thibaut, 1997)

La mise en place d'un traitement discontinu ne peut être envisagée que chez des patients cliniquement stabilisés. Le traitement est arrêté progressivement et ne sera repris qu'à l'apparition de prodromes annonçant une rechute. La reprise est effectuée avec le même antipsychotique à la dose efficace lors des épisodes antérieurs.

Cette méthode n'a pas permis la réduction des effets indésirables et notamment des dyskinésies tardives. De plus, cette méthode des traitements discontinus est associée à des rechutes plus fréquentes. Il faut donc, dans le cas d'une utilisation discontinue des antipsychotiques, réaliser un suivi psychiatrique plus rapproché. Cette technique des traitements discontinus est donc réservée à des patients en début de maladie et qui ont été bien contrôlés par le traitement initial.

► Traitement continu

(Kapsambelis, 1998 ; Mantelet, 1997)

Le traitement continu est jugé indispensable lorsque le patient a fait de nombreuses rechutes ou que l'évolution de la phase actuelle et/ou les précédentes ont entraîné une forte désocialisation, lorsqu'il présente de graves troubles du comportement et des conduites auto et hétéroagressives. Ces traitements continus se font à faible dose. Il est prouvé que ces traitements au long cours sont curatifs et prophylactiques sur les rechutes. Cette méthode expose moins le patient aux rechutes, aux réhospitalisations voire peut-être aux dyskinésies tardives. Ces traitements continus sont basés sur une bonne observance du traitement ; il est donc indispensable d'obtenir des médicaments avec le minimum d'effets indésirables.

Traitements en monothérapie ou polythérapie

Depuis 1997, les références médicales opposables (RMO) imposent, en France, la monothérapie pour tout traitement antipsychotique au long cours : « Il n'y a pas lieu dans le traitement d'entretien des psychoses d'associer deux anti-

psychotiques même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée». D'autres collègues d'experts comme les réunions de consensus recommandent aussi la monothérapie. Or les enquêtes de prévalence, notamment celle de 1994, montre que seuls 15 % des patients ont un antipsychotique, 47 % deux et 39 % entre trois et cinq antipsychotiques. Cette différence entre la pratique et les textes peut s'expliquer par les 45 ans de pratiques empiriques. Les associations courantes mises en place par le prescripteur français peuvent être résumées ainsi (Kapsambelis, 1998 ; Azorin, 1997 ; Chabannes, 1997) :

- association à faible dose d'un antipsychotique polyvalent (phénothiazines pipérazinées, les butyrophénones, certaines benzamides) et un antipsychotique sédatif (phénothiazines aliphatiques). La rapidité de sédation obtenue par l'antipsychotique permet d'intensifier l'effet antiproduit de l'autre antipsychotique ;
- association à un traitement antipsychotique d'un principe actif sédatif, soit pour limiter l'angoisse des traitements incisifs, soit pour un rôle d'hypno-sédatif afin d'éviter la prescription des benzodiazépines chez des sujets ayant un risque important de conduites d'addictions. Cette dernière association est illicite au regard des RMO ; toutefois la pratique semble montrer un effet bénéfique pour le patient.

Transition et arrêt de traitement

► Transition de traitement

(Borison, 1996)

La transition de traitement survient dans deux situations : la première quand le traitement est reconnu inefficace ou insuffisamment efficace, la seconde quand les effets indésirables rendent le traitement insupportable pour le patient même si celui-ci corrige la pathologie. En cas de transition, deux options sont possibles :

- arrêt brutal du premier traitement et instauration immédiate du second ;
- réduction progressive de la dose du premier antipsychotique et introduction du second très progressivement en faisant chevaucher pendant une période courte la prescription des deux antipsychotiques.

Le choix de l'une ou de l'autre de ces deux options se fera en tenant compte du risque de sevrage (risque important lors d'arrêt brutal), de l'ancienneté du traitement antérieur, de la posologie utilisée et des médicaments coprescrits. Dans le cas des schizophrènes chroniques ou résistants, la deuxième proposition semble la seule envisageable étant donné le risque d'effets indésirables graves (Guénault, 2000).

► Arrêt de traitement.

L'arrêt d'un traitement peut être envisagé après concertation avec le patient dans 3 situations (Roquier, 1994) :

- si celui-ci a présenté un épisode unique, ce qui dans la nosologie française, correspond à une bouffée délirante aiguë et si le traitement a plus de deux ans ;

- dans le cas d'une schizophrénie, l'arrêt peut être envisagé, après une longue période de stabilisation, que beaucoup d'auteurs situent aux alentours de cinq ans. La décroissance de dose se fera toujours progressivement (au moins égale à huit semaines). La période sera d'autant plus longue que la dose efficace au début de la décroissance est élevée. Si le patient est sous polymédication, les médicaments seront arrêtés les uns après les autres et avec une extrême prudence de manière à éviter un syndrome de sevrage ;
- il faut envisager l'arrêt du traitement antipsychotique quand un patient ne répond pas à un antipsychotique malgré le changement de dose et une durée importante de traitement.

► Le syndrome de sevrage

La fréquence rapportée de survenue d'un syndrome de sevrage est très variée d'une étude à l'autre entre 5 et 75 % des cas (Azorin, 1998 ; Borison, 1996). Tout ceci dépend de l'antipsychotique, de sa dose, de la vitesse de décroissance de dose, de la fragilité du patient. De même, la symptomatologie de ce syndrome est très hétérogène. Il n'est pas possible dans le cadre de ce paragraphe de la détailler dans son intégralité ; elle peut toutefois se résumer de la manière suivante :

- symptômes médicaux : syndrome type grippal, signes gastro-intestinaux, troubles du sommeil, troubles du comportement. Ce sont les signes précoces du sevrage qui surviennent généralement dans les premiers jours et disparaissent en quelques semaines ;
- symptômes extrapyramidaux : la raideur, les tremblements, l'akatisie vont survenir rapidement dans les premières semaines après l'arrêt du traitement et disparaîtront tardivement après quelques années. L'akatisie, les mouvements choréoathétosiques de la face, de la bouche, des extrémités apparaissent en un mois et disparaîtront au bout de deux mois environ ;
- décompensation psychotique.

TRAITEMENTS ADJUVANTS

La schizophrénie est une pathologie complexe qui, en plus des symptômes psychotiques, est caractérisée par la présence d'autres troubles psychiatriques. La prescription des antipsychotiques ne permet pas dans la plupart des cas de corriger correctement ces troubles collatéraux. Dans ce cas, les psychiatres ont souvent recours à la coprescription.

Traitement de l'anxiété

La prescription d'anxiolytique est indiquée quand les symptômes anxieux sont exacerbés ou que les symptômes psychotiques sont renforcés par l'anxiété et que le médecin désire un effet rapide (Biscay, 1997). Les principaux anxiolytiques utilisés en coprescription avec les antipsychotiques sont : les benzodiazépines (3 cas sur 4) et le méprobamate (1 cas sur 5). Cette prescription devrait rester ponctuelle car elle n'est pas dénuée de risques iatrogènes : somnolence, défaut de vigilance, troubles cognitifs, dépendance, etc.

Traitement des insomnies

Comme pour la population générale, la prescription d'hypnotique chez le schizophrène n'est pas systématique, elle doit répondre à un besoin ponctuel (Biscay, 1997). Dans cette indication, les benzodiazépines et leurs apparentés (zopiclone, zolpidem) sont les principes actifs les plus prescrits.

Traitement de la dépression

La schizophrénie est une pathologie étroitement liée à la dépression (Azorin, 1994 ; Reza, 1998). Il a été montré que 50 % des schizophrènes en phase aiguë présentaient une symptomatologie dépressive concomitante. Un tiers des schizophrènes stabilisés présente des symptômes dépressifs. Au cours de l'évolution de la maladie, 60 % des patients auront un épisode dépressif et 40 % des schizophrènes présenteront cet état dépressif dans les trois ans qui suivent le début de la maladie. Cette pathologie dépressive est à prendre en compte car elle entraîne un risque suicidaire très important, vraisemblablement supérieur à 10 %. Pour expliquer une telle prévalence, trois causes sont couramment évoquées :

- les traitements antipsychotiques ;
- les effets indésirables, notamment l'akinésie ;
- la période postpsychotique.

La coprescription des antidépresseurs aux antipsychotiques est de plus en plus fréquente mais la difficulté réside dans le diagnostic clinique et la signification psychopathologique d'un état dépressif chez un patient schizophrène : il n'est pas facile de faire la différence entre un état dépressif et un état déficitaire qui présentent tous deux certains symptômes équivalents. De plus, certaines rechutes psychotiques peuvent être précédées d'un renforcement des signes dépressifs, ce qui nécessitera l'augmentation des antipsychotiques et certainement pas la prescription d'antidépresseurs. Cependant, si la symptomatologie dépressive est importante après diminution des doses d'antipsychotiques et si la psychothérapie s'est avérée insuffisante, la prescription des antidépresseurs est justifiée.

Les antidépresseurs les plus utilisés sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (environ 1 cas sur 2) puis viennent les tricycliques (1 cas sur 3) et ensuite les autres (Cousin, 1998). Il est nécessaire de faire attention aux interactions sur le métabolisme des antipsychotiques provoquées par certains inhibiteurs sélectifs de la sérotonine qui possèdent des propriétés inhibitrices de certains isoformes des cytochromes P450. Il est encore trop tôt pour évaluer la place des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans cette indication.

Traitement des troubles de l'humeur

La coprescription des traitements normothymiques entre plus dans le traitement des troubles bipolaires et des troubles schizoaffectifs que de la schizophrénie à proprement parler (Cousin, 1998). Les produits les plus

utilisés sont la carbamazépine et le lithium. La carbamazépine peut modifier les taux circulants d'antipsychotiques du fait de l'induction enzymatique qu'elle provoque. Quant au lithium, les taux sériques peuvent être augmentés par les antipsychotiques (voir le paragraphe interaction) pouvant aller jusqu'à donner des accès confusionnels.

TRAITEMENTS CORRECTEURS

Comme dans toutes les pathologies chroniques, il est nécessaire de prendre en compte les effets indésirables, de les minimiser, afin de favoriser une bonne observance du traitement par les patients. Dans le cadre des traitements antipsychotiques, il existe toute une panoplie de traitements associés dans ce but (Rouillon, 1999 ; Brazo, 1997). La liste suivante représente les traitements les plus fréquemment rencontrés.

Correction des troubles psychiques

► Indifférence psychomotrice

Le seul traitement de l'indifférence psychomotrice due aux antipsychotiques, est une diminution de la posologie.

► Anxiété secondaire

L'anxiété peut être secondaire aux hyperkinésies et aux antipsychotiques désinhibiteurs. Cette anxiété est la plupart du temps traitée par des benzodiazépines.

► Confusion mentale

La confusion mentale ayant une composante anticholinergique, il est impératif d'arrêter les anticholinergiques progressivement et de remplacer le traitement antipsychotique si celui-ci contient un antipsychotique anticholinergique (thioridazine, cyamémazine, lévomépromazine).

Corrections des troubles neurologiques.

► Dyskinésies et dystonies aiguës

• Anticholinergiques de synthèse

Ces produits corrigent avec une grande efficacité les dyskinésies aiguës, partiellement le syndrome parkinsonien, et sont inutiles sur le syndrome hyperkinétique. Ce profil d'efficacité s'explique par le fait que ces principes actifs ont peu d'efficacité sur les neurones cholinergiques post-synaptiques, libérés du contrôle dopaminergique par l'action des antipsychotiques. Les principaux produits utilisés sont présentés dans le tableau 43.7.

Normalement, ces anticholinergiques devraient être prescrits sur une durée courte de l'ordre de 3 mois ; en pratique, ces prescriptions sont souvent au long cours. La prescription d'anticholinergiques au début d'un traitement est actuellement déconseillée : « il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs

Tableau 43.7. Les traitements anticholinergiques.

DCI	Spécialités	Posologie
tropatépine	Lepticur	5 à 30 mg/j en 2 à 3 prises
bipéridène	Akineton retard	4 à 8 mg/j en une prise
trihexyphénidyle	Artane	4 à 10 mg/j en 2 ou 3 prises enf : 2 à 6 mg/j en 2 à 3 prises
	Parkinane LP	2 à 10 mg/j en 1 prise

anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les personnes à risques (personnes âgées, antécédent de parkinsonisme ou d'autres dysfonctionnements cérébraux).» (Références Médicales Opposables, JO 5/3/1995).

• Amantadine (Mantadix)

Ce principe actif est un agoniste dopaminergique partiel ayant très peu d'affinité pour les voies dopaminergiques mésolimbiques, mais ayant une bonne affinité pour la voie nigrostriée. L'amantadine n'interfère donc pas avec l'effet antidopaminergique mésolimbique des antipsychotiques responsable de leur efficacité thérapeutique. De plus, il semble que ce produit soit mieux toléré au niveau des troubles mnésiques.

• Propranolol

Ce β -bloquant a montré une bonne efficacité dans la correction de l'akatisie, de la tasinésie à une posologie de 20 à 80 mg/jour.

• Benzodiazépines

Elles permettent la correction de l'akatisie, des dystonies aiguës grâce à leurs propriétés myorelaxantes et anxiolytiques. L'anxiété est souvent associée à ces phénomènes neurologiques.

► Dyskinésies tardives

En ce qui concerne les dyskinésies tardives, il n'existe aucun traitement correcteur. Les anticholinergiques de synthèse sont à proscrire. L'attitude la plus rationnelle semble la diminution des doses d'antipsychotiques. Néanmoins, certains travaux laissent à penser que la clozapine pourrait dans certains cas réduire les dyskinésies tardives. Ces travaux restent encore controversés.

Corrections des autres troubles

► Troubles métaboliques et endocriniens

Prise de poids: changer de classe d'antipsychotique, si l'effet est trop important et si le changement semble possible, associer à des règles hygiénodietétiques et un exercice physique.

Aménorrhée, galactorrhée: utilisation de la bromocriptine à raison de 1 à 4 comprimés par jour. Si les troubles

persistent, il faut alors changer de traitement antipsychotique.

Frigidité, impuissance: aucune correction n'est connue à ce jour.

► Troubles neurovégétatifs

Hypotension orthostatique: la correction se fait essentiellement par l'heptaminol (*Heptamyl*) à raison de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour. En début de traitement, éviter de se lever trop rapidement et préconiser l'alitement.

Trouble de l'accommodation: il faut diminuer la dose d'antipsychotique.

Rétention urinaire: en cas de rétention urinaire, il est indispensable de suspendre le traitement.

► Troubles hépato-digestifs

Sécheresse de la bouche: le traitement est effectué à base d'anétholtrithione (*Sulfarlem S25*) à raison de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour, de salive artificielle (*Artisial*), de spray anti-« desséchant » (*Aequasyl*).

Constipation: le traitement s'effectue à l'aide du lactulose à raison de 1 à 3 sachets par jour. Dans le cas de constipation opiniâtre, il est possible de passer à des traitements plus puissants comme les polyéthylènes glycols.

Ictère cholestasique ou cytolitique: il est indispensable de changer de classe chimique d'antipsychotiques.

► Troubles rares et imprévisibles

Allergie cutanée et dépôts pigmentaires: changer d'antipsychotique et utiliser des antihistaminiques H1 qui passent peu la barrière hémato-encéphalique.

Photosensibilisation: réaliser une protection efficace contre le soleil (vêtements longs, chapeau et crème solaire à haut indice de protection).

Dépôt cristallin, cornéen ou rétinite pigmentaire: changer d'antipsychotique.

Syndrome malin: arrêt immédiat de l'antipsychotique devant toute hyperthermie accompagnée de rigidité extrapyramidale, dosage des CPK et transfert en réanimation.

Agranulocytose: arrêt de l'antipsychotique et surveillance stricte (risque infectieux important) du patient le temps de la remontée des leucocytes.

Dépister les neuroleptiques cachés

Les neuroleptiques cachés sont des molécules de structure proche de celles des antipsychotiques avec des propriétés antidopaminergiques qui, dans certains cas, sont coprescrites pour traiter des symptômes associés et qui en association ou à forte dose peuvent entraîner des troubles extrapyramidaux : *Vésadol*, *Motival*, *Anausin*, *Primpéran*, *Plitican*, *Motilium*, *Péridys*, *Vogalène*, *Sibélium*, *Agréal*, *Nopron*, *Noctran*, *Mépronizine*, *Théralène*, etc.

SUIVI BIOLOGIQUE ET DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES

Suivi biologique de la clozapine

Les patients traités par la clozapine doivent être suivis régulièrement en raison du risque d'agranulocytose. De ce fait, il est nécessaire de réaliser un suivi hématologique où la concentration circulante de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles est évaluée. Ces concentrations sont alors reportées sur le carnet de surveillance qui doit être rempli pour réaliser la dispensation. L'attitude face aux résultats hématologiques peut être résumée ainsi :

Avant le début du traitement : le traitement peut être instauré si les leucocytes sont compris entre 4 et 10 000/mm³, si les neutrophiles sont entre 2 000 et 7 500/mm³, si le taux d'éosinophiles est inférieur à 500/mm³ et les basophiles sont inférieurs à 100/mm³.

Pendant le traitement, le contrôle hématologique est hebdomadaire pendant les dix-huit premières semaines de traitement puis mensuels. Il existe quatre situations possibles :

- si les leucocytes sont supérieurs à 3 500/mm³ et les neutrophiles supérieurs 2 000/mm³, le traitement est poursuivi ;
- si les leucocytes sont compris entre 3 000 à 3 500/mm³ et les neutrophiles compris entre 1 500 et 2 000/mm³, le traitement est poursuivi mais il faut faire deux formules sanguines par semaine ;
- si les leucocytes sont compris entre 1 000 à 3 000/mm³ et les neutrophiles compris entre 500 et 1 500/mm³, le traitement antipsychotique est arrêté, une antibiothérapie peut être instaurée et éventuellement un médullogramme peut être effectué ;
- si les leucocytes sont inférieurs à 1 000/mm³ et les neutrophiles inférieurs à 500/mm³, le traitement est arrêté et le patient transféré immédiatement dans un centre

spécialisé pour le traitement des agranulocytoses.

Suivi des concentrations sériques

Le suivi des concentrations sériques des antipsychotiques n'est pas très développé en France. Toutefois, lorsqu'il est pratiqué, il apporte aux cliniciens une aide indiscutable dans l'optimisation de sa thérapeutique. Les dosages sont intéressants en pratique dans trois situations :

Initiation du traitement : il permet d'évaluer la capacité de métabolisation du patient : faut-il administrer une dose importante pour avoir des concentrations efficaces ou au contraire des doses faibles pour avoir ce résultat.

Modifications du traitement, coprescription : si les associations contre-indiquées sont connues, les associations nécessitant des précautions d'emploi ou les associations pouvant conduire à des interactions que l'on peut rencontrer sur les ordonnances des schizophrènes ne sont pas toujours prises en compte par les médecins d'où des modifications qui peuvent déséquilibrer l'état du patient. Quand le dosage est fait à bon escient, soit 8 à 15 jours après le changement de thérapeutique, il est possible de détecter les modifications de concentrations sériques avant que les concentrations tissulaires ne soient modifiées, notamment cérébrales. De nombreuses interactions sont ainsi mises en évidence.

Inefficacité du traitement : avant de considérer un patient comme résistant à un traitement, il est parfois utile de vérifier les concentrations sériques. Les artifices employés par les patients réfractaires à la prise de médicament rendent très difficile le contrôle de sa prise ; la ponction de sang est un moyen infailible que le patient ne peut falsifier.

L'analyse des concentrations doit être effectuée par des techniques chromatographiques permettant de doser toutes les substances actives : substance mère et métabolites. Et l'interprétation doit être effectuée sur plusieurs prélèvements afin de s'affranchir de la variabilité intra-individuelle.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Le diagnostic de la schizophrénie repose sur la présence d'un dysfonctionnement social et/ou des activités, sur la durée (> 6 mois) et la présence d'au moins 2 des manifestations caractéristiques suivantes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, émoussement affectif, alogie ou perte de volonté. La prévalence de la maladie est comprise aujourd'hui entre 0,8 et 1,2 %. En France, 500 000 patients seraient atteints de cette maladie, mais seulement 60 % de ces patients seraient pris en charge. L'incidence serait de 0,24 pour 1 000.

Il est possible aujourd'hui de définir plusieurs formes cliniques de la schizophrénie : paranoïde, hétéroforme, catatonique, simple, indifférenciée et quelques autres formes plus rares. Il existe plusieurs types d'évolution : continue, épisodique avec déficit progressif, épisodique avec déficit stable, épisodique rémittente, rémission incomplète, rémission complète, autre et évolution imprévisible.

Les neuroleptiques et les antipsychotiques constituent le traitement des schizophrénies. La classification chimique reste la seule classification des antipsychotiques qui soit consensuelle même si cette classification n'a pas d'application directe en clinique. Toutefois, elle permet aujourd'hui de comprendre avec l'aide de la pharmacologie les différents profils cliniques. La sélectivité sur tel ou tel neurotransmetteur et l'affinité différentielle sur les récepteurs D1, D2, D3 et D4 permettra de discriminer les antipsychotiques. Le ratio 5HT₂/D2 explique les effets antidépresseurs liés aux effets sur la zone corticale frontale et les effets antiproduitifs liés aux effets sur la zone mésolimbique. Les effets antidopaminergiques sur la zone nigrostriée et sur la zone tubéro-infundibulaire sont corrigés par les effets 5HT₂ et les effets anticholinergiques de la clozapine et de l'olanzapine.

Cinq facteurs doivent être considérés lorsqu'un traitement est mis en place chez un patient : l'état général du patient, sa tolérance aux effets indésirables, l'environnement et notamment le stress qui peut nuire à l'observance, la clinique, la phase de la maladie. En pratique, le choix de l'antipsychotique se fera principalement en fonction des préférences du prescripteur, elles-mêmes formées à partir des connaissances et des expériences antérieures. Lorsque les phases d'hallucinations et de délires sont prépondérantes, la prescription s'orientera vers des antipsychotiques polyvalents. Quand l'angoisse psychotique prédomine, il

sera prescrit des principes actifs à forte capacité sédatrice et anxiolytique. Devant les formes agitées, le choix des prescripteurs se porte vers des médicaments très sédatifs.

Les contre-indications avec les antipsychotiques sont très nombreuses, diffèrent d'une classe à une autre, et même d'un principe actif à un autre dans une même classe. Les antipsychotiques sont des médicaments efficaces mais non dénués d'effets indésirables gênants voire graves. Il est possible de les classer en 5 catégories : les effets psychiques, neurologiques, neurovégétatifs, endocriniens et métaboliques et enfin effets rares et imprévisibles. Les associations médicamenteuses avec les antipsychotiques contre-indiquées (contre-indication absolue) ou déconseillées (contre-indication relative) inscrites au *Dictionnaire Vidal* sont peu nombreuses. Par contre, les associations à prendre en compte et celles entraînant des précautions d'emploi sont très nombreuses, et en cas de doute, il est conseillé de se reporter au livret des interactions médicamenteuses Vidal.

La gêne provoquée par les effets indésirables surtout neurologiques, malgré la prescription des médicaments correcteurs, est la première cause d'inobservance. Le changement d'antipsychotique est prescrit parfois uniquement dans ce but. Pour accroître l'observance, il est possible de rechercher la voie d'administration ou les modalités de traitement les plus adaptées au patient.

La fréquence rapportée de survenue d'un syndrome de sevrage est très variée d'une étude à l'autre entre 5 et 75 % des cas. Tout ceci dépend de l'antipsychotique, de sa dose, de la vitesse de décroissance de dose, de la fragilité du patient. De même, la symptomatologie de ce syndrome est très hétérogène.

La schizophrénie est une pathologie complexe qui, en plus des symptômes psychotiques, est caractérisée par la présence d'autres troubles psychiatriques. La prescription des antipsychotiques ne permet pas dans la plupart des cas de corriger correctement ces troubles collatéraux. Dans ce cas, les psychiatres ont souvent recours à la coprescription : anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, normothymiques. Comme dans toutes les pathologies chroniques, il est nécessaire de prendre en compte les effets indésirables, de les minimiser, afin de favoriser une bonne observance du traitement par les patients. Dans le cadre des traitements antipsychotiques, il existe toute une panoplie de traitements associés dans ce but.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

M. G., 34 ans, gros tabagique, est hospitalisé dans une clinique psychiatrique pour schizophrénie dysthymique. Les antécédents de ce patient sont insuffisance rénale, hypertension artérielle. Récemment il a présenté plusieurs crises épileptiques qui ont amené son médecin traitant à lui prescrire *Tégrétol*. à son entrée aux urgences, le traitement est : *Risperdal* 1 mg (1,5 cp/j), *Nozinan* 25 mg (4 cp/j), *Tégrétol LP 200* (2,5 cp/j), *Lexomil* (1 cp/j), *Soprol 10* (1 cp/j), *Sulfarlem S25* (6 cp/j).

QUESTIONS

1. Malgré son traitement, l'état schizophrénique de M. G. ne s'améliore pas. Comment peut-on expliquer ce constat ?

- a) Posologie faible de *Risperdal*.
- b) Interaction avec *Tégrétol*.
- c) Non-prise du médicament.
- d) Interaction avec *Soprol*.
- e) Antagonisme d'action avec *Sulfarlem S25*.

2. Après avis du pharmacien, le médecin décide d'accroître la dose journalière de *Risperdal* à 4 mg. Toutefois, le pôle « déficitaire » ne s'améliorant pas et le médecin décide d'ajouter au traitement : *Deroxat* (1 cp/j). Quelle conséquence peut entraîner l'introduction de la paroxétine sur les concentrations de rispéridone ?

- a) Une augmentation.
- b) Une diminution.
- c) Aucune modification.

3. Sachant que le médecin veut absolument renforcer le traitement pour corriger le versant antidéficitaire de la thérapeutique, quelle proposition le pharmacien peut-il faire ?

- a) Remplacement de *Risperdal* par *Nozinan*.
- b) Remplacement de *Deroxat* par *Ixel*.

- c) Remplacement de *Risperdal* par *Leponex*.
- e) Remplacement de *Deroxat* par *Séropram*.

RÉPONSES

1. a), b), c)

- a) La posologie de *Risperdal* est faible ; elle est habituellement comprise entre 4 et 10 mg par jour.
- b) La carbamazépine diminue de façon très importante les concentrations de rispéridone et de son métabolite actif car elle induit le cytochrome P450 3A4 qui participe à la métabolisation de cet antipsychotique.
- c) La non-observance du traitement est toujours possible en psychiatrie.
- d), e) Il n'y a pas d'interaction décrite avec *Soprol* et *Sulfarlem*.

b) Les ISRS sont plus ou moins inhibiteurs du cytochrome P450 2D6. Parmi ceux-ci, la paroxétine est considérée comme le plus inhibiteur. Or, la rispéridone est transformée en son métabolite hydroxylé par l'intermédiaire de cet isoforme ; il va donc se produire une diminution importante de la concentration de la 9-hydroxy-rispéridone et une augmentation des concentrations de rispéridone. En règle générale, cela n'entraîne aucune conséquence clinique sauf chez certains patients chez qui l'état clinique peut se détériorer.

3. b), d)

- a) *Nozinan* est un antipsychotique sédatif ; il n'est pas indiqué pour traiter le pôle déficitaire de la maladie.
- b), d) Pour éviter cette interaction, le pharmacien propose une substitution de l'antidépresseur par *Séropram* (citalopram) qui a une très faible affinité pour le cytochrome P450 2D6 ou par *Ixel* (milnacipran) dont le métabolisme ne passe pas par ce cytochrome et qui n'a pas d'affinité pour celui-ci.
- c) Cette réponse aurait pu être bonne mais il n'y a aucune notion de résistance aux autres antipsychotiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABADIE P., DUPONT I. — Neuroleptiques atypiques et éducation au traitement. Intérêt dans le traitement de la schizophrénie déficitaire. *Les cahiers FMC psychiatrie*, 1996, 195, 17-22.

ADOUARD D., LACHAUX B., MORASZ L., SECHTER D. — Une nouvelle lecture des effets secondaires en matière de prescription des neuroleptiques. *L'encéphale*, 1997, XXIII (n° spécial), 25-34.

AZORIN J.-M. — Aspects cliniques de la dépression chez les psychotiques. *L'encéphale*, 1994, 20 (n° spécial 2), 281-284.

AZORIN J.-M. — Effet de sevrage des neuroleptiques. *Biopsy in schizophrenia*, 1998, 1 (2), 16.

AZORIN J.-M. — Neuroleptiques : évolution des concepts et des pratiques. *Psychoses ateliers*, 1997, 3, 1-24.

BEARUD J., VAURY P. — Chimiothérapies. *Impact Médecin*, 1997, 375, 8-9.

- BEAUFILS B. — Schizophrénies résistantes. *Perspectives psy*, 1994, 44 (IV), 189 – 194.
- BISCAY M.-L., GURY C., SURUGUE J. — L'enquête, coté pharmacien. *Innovation*, 1997, numéro spécial octobre, 7.
- BLIN O., GUISE S., SOUBROUILLARD C. — Récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT2 : fonctions, interactions et conséquences cliniques dans le champ des schizophrénies. *L'encéphale*, 1997, XXIII (n° spécial), 10-16.
- BLIN O., SOUBROUILLARD C. — Système noradrénergique et schizophrénie. *La lettre du pharmacologue*, 1997, 11 (suppl), 23-28.
- BORISON R. — Modification des traitements neuroleptiques au cours des états psychotiques. *Clinical therapeutics*, 1996, 18 (4), 5-9.
- BRAZO P., DOLLFUS S. — Syndromes schizophréniques, diagnostic, évolution, traitement. *Revue du Praticien*, 1997, 47, 545 - 533.
- CHABANNES. — Associations médicamenteuses et traitements des psychoses. *Halopsy*, 1997, 17, 11-18.
- COSTENTIN J., DELUERMOS S., LANTERI-LAURA G., ZIEGLER M. — Les effets secondaires des neuroleptiques. *Synapse*, 1998, 48 (n° spécial).
- COSTENTIN J. — Réceptologie des psychoses : systèmes dopaminergiques. *La lettre du pharmacologue*, 1997, 11 (suppl.), 4- 10.
- COUCHET P., DE BEAUCHAMP I., FAURE P., MAGRON P. — Chimiothérapie des états d'agitation invincible. *L'information psychiatrique*, 1996, 10, 979-983.
- COUSIN F.-R., GURY C. — Pharmacologie clinique des associations de psychotropes. *TPH*, 1996, 39-1 (7), 15-19.
- COUTURIER L. — Neuroleptiques : comment sont ressentis les syndromes extrapyramidaux. *Le quotidien du médecin*, 1998, 6332, 16.
- GAUSSARES C.-H. — Les indications de la clozapine. *L'encéphale*, 1996, XXII (n° spécial), 12-15.
- GOUTAL P. — Urgence en psychiatrie : quels médicaments ? *La revue du praticien*, 2000, 496 (14), 755-758.
- GRIVOIS H., GROSSO L. — La schizophrénie débutante. *Collection pathologie science information* John Libbey Eurotext, Paris 1998.
- GROHMANN R., RUTHER E., SASSIM N., SCHMIDT L.-G. — Effets indésirables de la clozapine. *Psychopharmacology*, 1989, 99 (suppl.), S101-S104.
- GUÉNAULT N., JEGUZO A., ODOU P., POLLET C., ROBERT H. — Olanzapine-clozapine : une transition potentiellement dangereuse. *J. Clin. Pharm. Therapeutics*, 1999, 24 (1), 1-7.
- GUIDE ALD23 Schizophrénies HAS *Guide médecin juin 2007 téléchargeable sur www.has-sante.fr*
- GURY C. — L'intérêt de la forme buvable des antipsychotiques en milieu hospitalier. *TPH*, 1999, 52 (10), 11-12.
- HAMON M. — Sérotonine et Schizophrénie *La lettre du pharmacologue*, 1997, 11 (suppl.), 11-17.
- KAPSAMBELIS V. — Le suivi d'un patient schizophrène en médecine générale. *La presse médicale*, 1998, 40 (27), 2170-2178.
- KEKS N.-A. — Minimiser les effets indésirables non extrapyramidaux des neuroleptiques. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1997, 389, 1-8.
- KOVES V. — L'accès aux soins des personnes souffrant de schizophrénie : l'exemple des sans-abri. *Lettre de la schizophrénie*, 1997, 9, 2-8.
- KREBS M.-O. — Les neurones en chandeliers éclairent la neuropathologie de la schizophrénie. *La lettre de la schizophrénie*, 1999, 14, 10.
- LANCON C. — L'usage des toxiques et la schizophrénie : une relation souvent méconnue. *Lettre de la schizophrénie*, 1998, 13, 10.
- LESTURGEON J.-C., POTARD D., RIFFAULT M. — Diagnostic en pratique de ville. *Impact Médecin hebdo*, 1997, 375, 4-5.
- MANTELET S. — Traitement d'entretien chez les schizophrènes. *Lettre de la schizophrénie*, 1997, 6, 12-13.
- RADAT F. — Cyamémazine : traitement symptomatique des dimensions anxieuses, impulsives et agressives. *L'information psychiatrique*, 1995, 10, 967-968.
- RECA M. — Dépression et schizophrénie. *Lettre de la schizophrénie*, 1998, 10, 16.
- ROQUIER D. — Les Schizophrénies : un consensus sur les traitements. *Actualités pharmaceutiques*, 1994, 324, 40-47.
- ROUILLON F. — La schizophrénie. *Le quotidien du médecin*, 1999, 6546, pages spéciales, 934 2-5.
- SCHWARTZ P., ROWLANDS P.-L. — La sexualité du patient schizophrène : mythes et risque. *Schizophrenia and sexuality*, 1995, 47-61.
- THIBAUT F. — Données actuelles concernant les stratégies thérapeutiques. Entretien avec W. Carpentier. *Lettre de la schizophrénie*, 1997, 7, 19-20.
- VANELLE J.-M. — Profil d'action des neuroleptiques dans les schizophrénies déficitaires. *L'encéphale*, 1996, 23 (n°spécial 2), 3-40.
- VANTALON V. — Revue des données et des stratégies thérapeutiques à propos de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent. *Lettre de la schizophrénie*, 1999, 14, 12-13.
- Vidal 2006. Monographies des antipsychotiques. Vidal. Éditions OVP. 2006, Paris.
- ZORNBERG G.-L., JICK H. — Utilisation des médicaments antipsychotiques et risque de thrombo-embolie veineuse : étude de cas contrôle. *Lancet*, 2000, 356 (9237), 12-19.

PLAN DU CHAPITRE

Classification des antibiotiques	908
Mécanismes d'action	909
Spectre d'activité des antibiotiques	910
<i>Par germes</i>	910
<i>Par classes d'antibiotiques</i>	914
Optimisation thérapeutique	917
<i>Optimisation posologique</i>	917
Schémas posologiques	917
Adaptation posologique	917
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	924
Prévention des risques majeurs	924
Prévention des effets indésirables	929
Références bibliographiques	934

44

Généralités sur les antibiotiques par voie systémique Classification, mécanismes d'action, spectre d'activité, prévention de l'iatropathologie

Chapitre révisé pour cette édition par :

Murray P. Ducharme

*PharmD, FCCP, FCP, vice-président,
affaires scientifiques et réglementaires,
Allied Research International et professeur associé,
faculté de pharmacie, université de Montréal,
Montréal, Canada*

Chapitre initialement rédigé par :

Murray P. Ducharme

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Necker
Enfants Malades Paris, professeur, pharmacie clinique,
Paris XI, Châtenay-Malabry, France*

Marie-Odile Decroix[†]

*Maître de conférences, pharmacie clinique,
Paris V, France*

Ema Ferreira

*B. Pharm, M. Sc., Pharm. D., pharmacien clinicien,
professeur adjoint de clinique, chaire pharmaceutique
famille Louis-Boivin, hôpital Sainte-Justien/
université de Montréal, Québec, Canada*

Pierre Martineau

*M. Sc., PharmD, BCPS, gestionnaire scientifique,
recherche- développement, Pfizer Canada Inc.,
Montréal, Canada*

Laurent Massias

*Pharmacien, hôpital Bichat Claude Bernard,
Paris, France*

Éric Singlas

*Pharmacien, hôpital Necker Enfants Malades,
professeur, pharmacie clinique, Caen, France*

Nous remercions

Marion Nouvel

*Interne en pharmacie,
département pharmaceutique,
CHU de Besançon,
pour la relecture de ce chapitre*

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Tableau 44.1. Classification des antibiotiques.

Classes. Sous-classes	DCI
<i>β-lactamines</i>	
pénicillines G et V	pénicilline G (benzyl-pénicilline), bénythamine-pénicilline, benzathine-pénicilline pénicilline V (phénoxyméthylpénicilline)
pénicillines du groupe A (aminopénicillines)	amoxicilline, ampicilline, pivampicilline, bacampicilline, pivmécillinam*
pénicillines du groupe M	oxacilline, cloxacilline
carboxypénicillines	ticarcilline
Uréidopénicillines	mezlocilline, pipéracilline
inhibiteurs de β-lactamases (seuls ou associés)	acide clavulanique-amoxicilline, acide clavulanique-ticarcilline, sulbactam-ampicilline, tazobactam-pipéracilline, sulbactam
Carbapénèmes	imipénem-cilastatine (thiénamycine), méropénem
Monobactames	aztréonam
céphalosporines de 1 ^{re} génération	céfadroxil, céfalexine (France), céphalexine (Canada), céfalotine (France), céphalotine (Canada), céfapirine, céfatrizine, céfazoline, céfradine, cefprozil*
céphalosporines de 2 ^e génération	céfamandole, céfuroxime, céfuroxime axétil, céfaclor
céphalosporines de 3 ^e génération	céfixime, céfopérazone, céfotaxime, céfotiam, céfotiam hexétil, cefpirome, cefpodoxime proxétil, cefsulodine, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone
céphalosporines de 4 ^e génération	céfépime
Céphamycines	céfotétan, céfoxitine
<i>Aminosides</i>	
aminosides par voie parentérale	amikacine, gentamicine, isépamicine, kanamycine, nétilmicine, spectinomycine, streptomycine, tobramycine
aminosides par voie locale	framicétine, néomycine
<i>Cyclines</i>	doxycycline, limécycline, métacycline, minocycline, tétracycline
<i>Macrolides</i>	
macrolides vrais	azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, érythromycine lactobionate, josamycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine
associations à base de macrolide	érythromycine-sulfisoxazole, érythromycine-sulfafurazole, spiramycine-métronidazole
macrolides apparentés – streptogramines – lincosamides	quinupristine/dalfoprismine, pristinaamycine clindamycine, lincomycine
<i>Phénicolés</i>	chloramphénicol, thiamphénicol
<i>Rifamycines</i>	rifabutine, rifampicine
<i>Quinolones</i>	
quinolones urinaires	acide nalidixique, acide pipémidique, énoxacine, fluméquine, norfloxacin, rosoxacin
fluoroquinolones systémiques	ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, péfloxacine, sparfloxacine
<i>Polypeptides</i>	colistine, polymyxine B
<i>Glycopeptides</i>	daptomycine, teicoplanine, vancomycine
<i>Sulfamides antibactériens</i>	sulfadiazine, sulfaméthizol, sulfasalazine, sulfaméthoxazole-triméthoprim, sulfadiazine-triméthoprim, sulfadoxine-pyriméthamine

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.1. Classification des antibiotiques. (Suite)

Classes. Sous-classes	DCI
Nitrofuranes	nitrofurantoïne, nifuroxazide, nifurzide
Quinoléines	nitroxoline, tibroquinol, tibroquinol-tilquinol
Nitro-imidazolés	métronidazole, nimorazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole
Autres (divers)	acide fusidique, bacitracine, fosfomycine, fosfomycine trométamol

NB : à l'exception des antituberculeux (voir chapitre 56 « Traitement de la tuberculose »), le nom des spécialités commercialisées correspondantes figure dans le tableau 44.5 (voir *Schémas posologiques*, tableau 44.5, p. 919).

* Non commercialisé en France, commercialisé au Canada.

MÉCANISMES D'ACTION

(Tankovic, 1997, Auckenthaler, 1995).

Tableau 44.2. Mécanismes d'action des antibiotiques.

Classes	Mécanismes
Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne	
β-lactamines	Les β-lactamines se fixent sur les PLP (protéines liant les pénicillines) et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, substance spécifique glycopeptidique spécifique aux bactéries et qui constitue leur paroi. Cette inhibition entraîne un arrêt de la croissance bactérienne (bactériostase). L'inhibition est poursuivie par une dégradation de mécanisme mal connu aboutissant à une désorganisation et une lyse de la bactérie (bactéricidie).
glycopeptides	Les glycopeptides inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en contractant des liaisons hydrogène avec le précurseur de ce dernier. Il en résulte un accès difficile pour les enzymes de transformation du précurseur et donc une inhibition de la synthèse du peptidoglycane.
fosfomycine	La fosfomycine se lie de façon covalente et inhibe ainsi la pyruvyl-transférase, enzyme impliquée dans la synthèse du précurseur du peptidoglycane.
Antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement de l'ADN	
rifampicine	L'effet bactériostatique s'explique par la fixation covalente sur la sous-unité β de l'ARN polymérase ADN-dépendante, enzyme responsable de la transcription de l'ADN en ARN messager. L'effet bactéricide pourrait s'expliquer par la stabilité de cette liaison covalente et par la formation de radicaux libres (par oxydation du noyau quinone de la rifampicine) toxiques pour l'ADN bactérien.
quinolones	Les quinolones pénètrent dans le cytoplasme bactérien par diffusion passive et inhibent l'ADN gyrase en formant un complexe ternaire ADN-gyrase-quinolone. Il s'ensuit une inhibition rapide de la synthèse de l'ADN suivie par la mort de la bactérie.
sulfamides	Les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque et, de ce fait, inhibent de façon compétitive la formation de l'acide dihydrofolique (DHF), nécessaire à la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (THF) indispensable aux bactéries. Les bactéries, contrairement aux eucaryotes, ne peuvent utiliser les folates exogènes et doivent les synthétiser (à l'exception des entérocoques).
triméthoprim	Le triméthoprim est un analogue de l'acide dihydrofolique (DHF) et inhibe de façon compétitive la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (THF) indispensable aux bactéries. Les bactéries, contrairement aux eucaryotes, ne peuvent utiliser les folates exogènes et doivent les synthétiser (à l'exception des entérocoques).
nitro-imidazolés	Les nitro-imidazolés ont leur groupement nitro (NO ₂) réduit par les systèmes transporteurs intracytoplasmiques des bactéries sensibles. Les dérivés réduits diffusent vers l'ADN bactérien, l'oxydent et provoquent des coupures des brins d'ADN provoquant ainsi la mort de la bactérie.
nitrofuranes	Les nitrofuranes, comme les nitro-imidazolés, ont leur groupement nitro (NO ₂) réduit par les systèmes transporteurs intracytoplasmiques des bactéries sensibles. Les dérivés réduits diffusent vers l'ADN bactérien, l'oxydent et provoquent des coupures des brins d'ADN provoquant ainsi la mort de la bactérie.
Antibiotiques inhibant la synthèse protéique (inhibition de la traduction de l'ARN messager en protéines)	
aminosides	Les aminosides traversent la membrane des bactéries par transport actif puis se fixent sur l'ARN ribosomal 16 S, l'un des constituants de la sous-unité 30 S. Cette fixation altère la traduction de l'ARN messager en protéines aboutissant à des protéines anormales et réduites en nombre. Les protéines anormales sont intégrées dans la membrane cytoplasmique qui perd ainsi son intégrité. Ce phénomène confère aux aminosides un effet bactéricide puissant et rapide.

Tableau 44.2. Mécanismes d'action des antibiotiques. (Suite)

Classes	Mécanismes
Antibiotiques inhibant la synthèse protéique (inhibition de la traduction de l'ARN messenger en protéines) (suite)	
cyclines	Les cyclines pénètrent dans la bactérie par diffusion passive, s'y accumulent selon un gradient de pH transmembranaire et par complexation avec les ions Mg^{2+} se fixent sur les sous-unités ribosomales 30 S et inhibent ainsi la phase d'élongation de la traduction de l'ARN messenger en protéines.
macrolides et apparentés	Les macrolides et apparentés se fixent sur la sous-unité 50S au niveau de l'ARN ribosomal 23S entraînant une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique. Les macrolides, du fait de leur hydrophobicité, ne peuvent pénétrer la membrane externe des bacilles Gram négatif et sont donc inactifs sur ces germes.
phénicolés	Les phénicolés et apparentés se fixent sur la sous-unité 50S au niveau de l'ARN ribosomal 23S entraînant une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique.
acide fusidique	Le mécanisme d'action est mal connu et serait par blocage de la phase d'élongation de la synthèse protéique.
Antibiotiques actifs sur les membranes	
polypeptidiques	Les polypeptidiques se fixent sur la membrane externe, puis sur la membrane cytoplasmique, ce qui provoque la désorganisation de ces structures et entraîne la mort de la bactérie.

SPECTRE D'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

Les deux tableaux 44.3 et 44.4 donnent respectivement, les germes les plus classiquement rencontrés en clinique avec leur sensibilité aux antibiotiques et les spectres d'activité des classes d'antibiotiques les plus couramment utilisés en thérapeutique.

Attention! : les différents niveaux d'activité (actifs, inconstants, inactifs) pour les antibiotiques et de sensi-

bilité [sensibles, inconstants, résistants] pour les germes) ne sont qu'indicatifs et peuvent évidemment varier selon les résistances rencontrées dans des conditions spécifiques.

PAR GERMES (tableau 44.3)

Les germes les plus fréquemment rencontrés figurent dans le tableau 44.3 (Auckenthaler, 1995).

Tableau 44.3. Spectre d'activité des antibiotiques (classement par germes).

Germes		Antibiotiques
Cocci Gram positif		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , et <i>Streptococcus spp</i>	Actifs	aminopénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, moxifloxacine, lévofloxacine, télichromycine
	Inconstants*	cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole, linézolide
	Inactifs	monobactames, aminosides, nitro-imidazolés, fosfomycine, norfloxacine, péfloxacine
<i>Enterococcus faecalis</i>	Actifs	
	Inconstants*	pénicillines, aminopénicillines, uréidopénicillines, carbapénèmes, aminosides, glycopeptides, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole, linézolide
	Inactifs	céphalosporines, monobactames, cyclines, macrolides et apparentés, nitro-imidazolés
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline	Actifs	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, carbapénèmes, carboxypénicillines, C1G, C2G, carbapénèmes, glycopeptides, uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, télichromycine
	Inconstants*	pénicillines, aminopénicillines, uréidopénicillines, C3G, aminosides, cyclines, macrolides et apparentés, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole
	Inactifs	monobactames, nitro-imidazolés

* Inconstants : activité faible ou variable avec mécanismes de résistances fréquentes.

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.3. Spectre d'activité des antibiotiques (classement par germes). (Suite)

Germes		Antibiotiques
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	Actifs	glycopeptides, linézolide
	Inconstants*	aminosides, cyclines, macrolides et apparentés, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole
	Inactifs	aminopénicillines avec ou sans inhibiteur de β -lactamases, carbapénèmes, monobactames, carboxypénicillines, uréidopénicillines avec ou sans inhibiteur de β -lactamases, monobactam, nitro-imidazolés, céphalosporines
Bacilles Gram positif		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Actifs	pénicillines, aminopénicillines, C1G, C2G, carbapénèmes, aminosides, macrolides
	Inconstants*	carboxypénicillines, uréidopénicillines, C3G, glycopeptides, rifampicine, cotrimoxazole
	Inactifs	monobactam, lincosamides, nitro-imidazolés, fosfomycine
<i>Listeria monocytogenes</i>	Actifs	cotrimoxazole, aminopénicillines
	Inconstants*	pénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, carbapénèmes, glycopeptides
	Inactifs	céphalosporines, monobactames, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique, nitro-imidazolés, lincosamides
Cocci Gram négatif		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ss β L	Actifs	pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines, monobactames, carbapénème, fluoroquinolones, fosfomycine
	Inconstants*	cyclines, macrolides, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole
	Inactifs	aminosides, lincosamides, nitro-imidazolés, linézolide
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> + β L	Actifs	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, C3G, monobactames, carbapénèmes, fluoroquinolones, fosfomycine
	Inconstants*	C1G, C2G, cyclines, macrolides, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, carboxypénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, aminosides, lincosamides, nitro-imidazolés, linézolide
<i>Neisseria meningitidis</i>	Actifs	pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C3G, monobactames, carbapénèmes, fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine, spiramycine
	Inconstants*	C1G, C2G, macrolides, cotrimoxazole
	Inactifs	aminosides, cyclines, lincosamides, nitro-imidazolés, linézolide
Bacilles Gram négatif		
<i>Haemophilus influenzae</i> ss β L	Actifs	aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C3G, monobactames, carbapénèmes, fluoroquinolones, fosfomycine, rifampicine
	Inconstants*	C2G, aminosides, cyclines, macrolides, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, C1G, lincosamides, nitro-imidazolés, linézolide
<i>Haemophilus influenzae</i> + β L	Actifs	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, C3G, monobactames, carbapénèmes, fluoroquinolones, fosfomycine, rifampicine
	Inconstants*	C2G, aminosides, cyclines, macrolides, cotrimoxazole, télithromycine, pristinamycine
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, carboxypénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, lincosamides, nitro-imidazolés
<i>Escherichia coli</i>	Actifs	carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	aminopénicillines, C1G, cyclines, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, télithromycine

β L : β -lactamases.

Tableau 44.3. Spectre d'activité des antibiotiques (classement par germes). (Suite)

Germes		Antibiotiques
Bacilles Gram négatif (suite)		
<i>Salmonella spp</i>	Actifs	carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	aminopénicillines, C1G, cyclines, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, télithromycine
<i>Shigella spp</i>	Actifs	carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	aminopénicillines, C1G, cyclines, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, télithromycine
<i>Proteus mirabilis</i>	Actifs	carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	aminopénicillines, C1G, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, télithromycine
<i>Proteus vulgaris</i>	Actifs	uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	carboxypénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C2G, fosfomycine
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, C1G, cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole, nitro-imidazolés, télithromycine
<i>Klebsiella spp</i>	Actifs	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, C2G, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	carboxypénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, cyclines, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine
<i>Enterobacter spp</i>	Actifs	C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, cyclines, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés
<i>Serratia spp</i>	Actifs	uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	carboxypénicillines, C2G, cyclines, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, linézolide
<i>Providencia spp</i>	Actifs	C3G, carbapénèmes, fluoroquinolones
	Inconstants*	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, monobactames, aminosides, fosfomycine
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Actifs	uréidopénicillines, monobactames, carbapénèmes, aminosides, ceftazidime
	Inconstants*	carboxypénicillines, fluoroquinolones, fosfomycine, C3G, lévofloxacine
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, cotrimoxazole, cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, linézolide, moxifloxacine, télithromycine

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.3. Spectre d'activité des antibiotiques (classement par germes). (Suite)

Germes		Antibiotiques
Bacilles Gram négatif (suite)		
<i>Acinetobacter spp</i>	Actifs	uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, C3G, carbapénèmes
	Inconstants*	fluoroquinolones, rifampicine
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, C2G, monobactames, aminosides, cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, fosfomycine, acide fusidique, cotrimoxazole, nitro-imidazolés
Autres		
<i>Legionella pneumophila</i>	Actifs	macrolides, fluoroquinolones, rifampicine
	Inconstants*	cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines, monobactames, carbapénèmes, aminosides, cyclines, lincosamides, glycopeptides, acide fusidique, nitro-imidazolés
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Actifs	C3G, monobactames, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones
	Inconstants*	uréidopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, fosfomycine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, C2G, cyclines, macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, rifampicine, nitro-imidazolés, linézolide
<i>Bacteroides fragilis</i>	Actifs	carbapénèmes, nitro-imidazolés, phénicolé
	Inconstants*	aminopénicillines avec inhibiteur de β -lactamases, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, C3G, cyclines, lincosamides, rifampicine, cotrimoxazole
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines sans inhibiteur de β -lactamases, C1G, monobactames, aminosides, macrolides, glycopeptides, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique
Autres anaérobies	Actifs	pénicillines, carbapénèmes, nitro-imidazolés
	Inconstants*	aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C2G, C3G, cyclines, macrolides et apparentés, rifampicine, cotrimoxazole, glycopeptides
	Inactifs	C1G, monobactames, aminosides, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique
<i>Chlamydia spp</i>	Actifs	cyclines
	Inconstants*	aminopénicillines, macrolides et apparentés, fluoroquinolones, lévofloxacine, moxifloxacine, rifampicine
	Inactifs	pénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines, monobactames, carbapénèmes, aminosides, glycopeptides, fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole, nitro-imidazolés
<i>Mycoplasma spp</i>	Actifs	macrolides et apparentés, lévofloxacine, moxifloxacine
	Inconstants*	lincosamides, fluoroquinolones, cyclines
	Inactifs	pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines, monobactames, carbapénèmes, aminosides, glycopeptides, fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, cotrimoxazole, nitro-imidazolés

* Inconstants : activité faible ou variable avec mécanismes de résistances fréquentes.

PAR CLASSES D'ANTIBIOTIQUES (tableau 44.4)

Pour chaque antibiotique figurent les principaux germes résistants. Cette liste n'est évidemment pas limitative.

Tableau 44.4. Spectre d'activité des différentes classes d'antibiotiques.

Classes		Germes
pénicillines	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp ne sécrétant pas de β -lactamases (rare), <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Neisseria meningitidis</i> , anaérobies (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>)
	I***	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i>
	R****	Bactéries sécrétant des β -lactamases, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
aminopénicillines sans I β *	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases
	I***	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , anaérobies (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>), <i>Chlamydia</i> spp
	R****	<i>Staphylococcus</i> spp sécrétant des β -lactamases, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Haemophilus influenzae</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Providencia</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp
aminopénicillines avec I β *	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp sensible à la méthicilline, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Listeria monocytogenes</i>
	I***	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, anaérobies (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>), <i>Chlamydia</i> spp, <i>Bacteroides fragilis</i>
	R****	<i>Staphylococcus</i> spp méti-R, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Mycoplasma</i> spp
carboxypénicillines	S**	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i>
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Providencia</i> spp, anaérobies
	R****	<i>Staphylococcus</i> spp sécrétant des β -lactamases, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Haemophilus influenzae</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Acinetobacter</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
uréidopénicillines sans I β *	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	I***	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> ne sécrétant pas de β -lactamases, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia</i> spp, anaérobies
	R****	<i>Staphylococcus aureus</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Haemophilus influenzae</i> sécrétant des β -lactamases, <i>Serratia</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp

* I β : inhibiteur de β -lactamases. ** S : sensibles. *** I : inconstamment sensibles (activité modérée, variable ou avec fréquentes résistances).

**** R : résistants (liste non limitative).

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.4. Spectre d'activité des différentes classes d'antibiotiques. (Suite)

Classes		Germes
uréidopénicillines avec IβI*	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp sensible à la méthicilline, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp
	I***	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , anaérobies
	R****	<i>Staphylococcus aureus</i> méti-R, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
céphalosporines de 1 ^{re} génération	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne sécrétant pas de β-lactamases
	I***	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> sécrétant des β-lactamases, <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp
	R****	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> méti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Anaérobies, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
céphalosporines de 2 ^e génération	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sans β-lactamases, <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp
	I***	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> avec β-lactamases, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Providencia</i> spp, anaérobies
	R****	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
céphalosporines de 3 ^e génération	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Providencia</i> spp,
	I***	<i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , anaérobies
	R****	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> méti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
monobactames	S**	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	I***	<i>Providencia</i> spp
	R	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp, Anaérobies, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
carbapénèmes	S**	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	I***	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Listeria monocytogenes</i> , anaérobies
	R****	<i>Staphylococcus aureus</i> méti-R, <i>Providencia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
aminosides	S**	<i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	I***	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ,
	R****	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp, anaérobies, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp

* IβI : inhibiteur de β-lactamases. ** S : sensibles. *** I : inconstamment sensibles (activité modérée, variable ou avec fréquentes résistances).

**** R : résistants (liste non limitative).

Tableau 44.4. Spectre d'activité des différentes classes d'antibiotiques. (Suite)

Classes		Germes
cyclines	S**	<i>Chlamydia</i> spp
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp, anaérobies,
	R****	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
macrolides	S**	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , anaérobies (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>), <i>Chlamydia</i> spp
	R****	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>
lincosamides	S**	
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> , anaérobies, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
	R****	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
glycopeptides	S**	<i>Staphylococcus aureus</i>
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , anaérobies (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>)
	R****	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp,
fluoroquinolones	S**	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Providencia</i> spp
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
	R****	<i>Listeria monocytogenes</i> , anaérobies, <i>Staphylococcus méti-R</i>
fosfomycine	S**	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	R****	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, anaérobies, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
acide fusidique	S	
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	R****	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , anaérobies, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp
rifampicine	S**	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>Chlamydia</i>
	I***	<i>Streptococcus</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, anaérobies
	R****	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Providencia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Chlamydia</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp

* IβI : inhibiteur de β-lactamases. ** S : sensibles. *** I : inconstamment sensibles (activité modérée, variable ou avec fréquentes résistances).

**** R : résistants (liste non limitative).

Tableau 44.4. Spectre d'activité des différentes classes d'antibiotiques. (Suite)

Classes		Germes
cotrimoxazole	S**	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigella spp</i>
	I***	<i>Streptococcus spp</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Serratia spp</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Pseudomonas cepacia</i>
	R****	anaérobies, <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Chlamydia spp</i> , <i>Mycoplasma spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
nitro-imidazolés	S**	anaérobies
	I***	
	R****	<i>Streptococcus spp</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> méti-S, <i>Staphylococcus aureus</i> méti-R, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Shigella spp</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia spp</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Providencia spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Chlamydia spp</i> , <i>Mycoplasma spp</i>

* IβI : inhibiteur de β-lactamases. ** S : sensibles. *** I : inconstamment sensibles (activité modérée, variable ou avec fréquentes résistances).

**** R : résistants (liste non limitative).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Schémas posologiques

Le tableau 44.5 précise les schémas posologiques par spécificité pour les adultes et les enfants.

Adaptation posologique

► Par le dosage des antibiotiques dans les milieux biologiques

Deux classes d'antibiotiques justifient le suivi thérapeutique par la détermination des concentrations plasmatiques du fait de leur toxicité essentiellement rénale et auriculaire (aminosides) et de la difficulté d'atteindre des concentrations efficaces (aminosides et glycopeptides).

• Aminosides

L'effet des aminosides est qualifié de « dépendant de la concentration » (voir chapitre 45 sur les principes d'utilisations des antibiotiques). L'efficacité antibactérienne est donc directement reliée aux concentrations atteintes au site d'infection (jusqu'à environ 10 fois la CMI) et à l'exposition totale au-dessus de la CMI.

Leur toxicité est liée à l'exposition totale de l'antibiotique, au temps pendant lequel les concentrations dépassent une certaine valeur et aux concentrations résiduelles (Hyatt, 1995).

Moment du prélèvement

Il est généralement plus simple de prendre les prélèvements au moment exact où l'on peut les interpréter clini-

quement, par exemple au moment des concentrations plasmatiques maximales et minimales. Dans ce cas, on prendra le prélèvement correspondant à la concentration plasmatique maximale 1/2 heure après la fin d'une perfusion ou d'une injection directe. Pour la détermination des concentrations en résiduel (creux), le prélèvement pourra être effectué immédiatement avant la prochaine administration ou dans la demi-heure la précédant. Si l'on veut connaître exactement les concentrations maximales et minimales, on les calculera à l'aide d'un modèle pharmacocinétique à un compartiment, modèle qui décrit bien la pharmacocinétique des aminosides en clinique.

Concentrations optimales

Au pic plasmatique. — Pour rendre maximale l'activité bactéricide, il faut atteindre des concentrations qui sont 10 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe responsable. En pratique, si l'on veut éviter la toxicité, il n'est possible d'atteindre ces concentrations au site d'infection que pour les pathogènes qui sont très sensibles (ex. : CMI de 1 mg/L ou moins).

Lors d'administration toutes les 8 heures, il est recommandé d'atteindre 6 à 12 mg/L au pic plasmatique pour la gentamicine, nétilmicine et tobramycine et 24 à 48 mg/L pour l'amikacine et l'isépamicine.

Lors d'administrations toutes les 24 heures, il est recommandé d'administrer une dose de 5 à 7 mg/kg, ceci afin de disposer d'un pic suffisant (15 à 21 mg/L) permettant une exposition journalière totale de l'aminoside suffisante. L'intervalle thérapeutique pourra être ajusté selon le nomogramme de Hartford ; une concentration est prise 6 à 14 heures après la dose, et l'intervalle thérapeutique est de 24, 36 ou 48 heures dépendamment où cette concentration se situe dans la figure 44.1. Cette méthode d'administration est simple grâce à ce nomogramme, mais en pratique elle n'est pas recommandée pour les patients ayant

une fonction rénale soit excellente (pour qui une administration une fois par jour n'est pas assez fréquente) soit moyennement à sévèrement altérée (pour qui une administration aux 36 à 48 heures résultera en une posologie pas assez agressive suivant les premières 24 heures et qui sera potentiellement néphrotoxique et ototoxique car les concentrations restent au-dessus de 2 mg/L durant une période de temps trop longue).

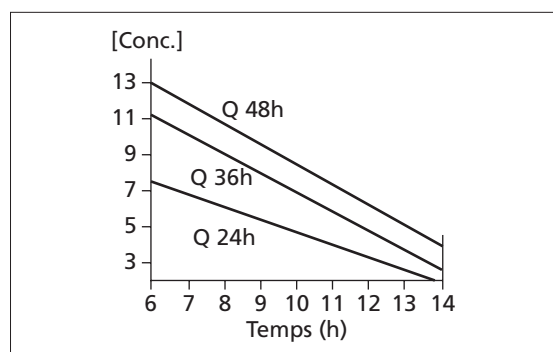


Figure 44.1. Nomogramme de « Hartford ».

Hyatt *et al.* (1995) recommandent d'administrer un régime thérapeutique journalier permettant de bénéficier d'un AUC (*Area under the Inhibitory Curve*) de 125 ; ceci correspond à une aire sous la courbe journalière au-dessus de la CMI de 62,5 mg/L pour une CMI de 0,5 mg/L. Le lecteur peut se reporter au chapitre 45 sur les principes d'utilisation des antibiotiques pour plus de détail. Cette méthode est la plus recommandable et le lecteur peut se référer aux exemples suivant la fin du chapitre 45 afin de comprendre son utilisation.

En résiduel. — Lors d'administration toutes les 8 heures, il est recommandé de ne pas dépasser 1 à 2 mg/L pour la gentamicine, nétilmicine et tobramycine et 4 à 6 mg/L pour l'amikacine et l'isépamicine afin de diminuer les risques de toxicité rénale et auditive. On visera un creux plasmatique encore plus bas lors d'une administration toutes les 12 heures (< 1 mg/L), et encore plus bas (indélectable) lors d'une administration unique quotidienne. Ceci permettra de minimiser le temps pendant lequel l'aminoside va s'accumuler au niveau des cellules tubulaires proximales rénales et des cellules cochléo-vestibulaires. En effet, une durée trop longue pendant laquelle l'aminoside s'accumule au niveau de ces cellules (par exemple, la durée pendant laquelle les concentrations plasmatiques seront au-dessus de 2 mg/L) équivaut en quelque sorte à administrer le médicament par perfusion continue. Ceci s'explique par le fait que l'entrée des aminosides au niveau de ces cellules est un phénomène actif saturable. L'accumulation totale des aminosides au niveau de ces cellules sera donc dépendante du temps pendant lequel l'aminoside se sera accumulé (par exemple, la durée pendant laquelle les concentrations plasmatiques seront au-dessus de 2 mg/L). Les concentrations en résiduelles

visées (creux plasmatiques) doivent donc différer en fonction de l'intervalle posologique. Plus l'intervalle thérapeutique est large pour un même pic et creux, plus la durée pendant laquelle l'aminoside s'accumule au niveau des cellules rénales et auditives est grande.

• Glycopeptides

La vancomycine et la teicoplanine ont une activité bactéricide qui est qualifiée « d'indépendante de la concentration » (voir le chapitre 45 sur les principes d'utilisation des antibiotiques). Ceci veut dire que des concentrations de 6 fois la CMI résulteront en une activité bactéricide optimale, et que le temps passé au-dessus de ces concentrations corrélera avec l'activité bactéricide.

Des cas de toxicité rénale et/ou auditive associés à la vancomycine ont été rapportés avec l'utilisation des anciennes formulations du médicament (formulations peu purifiées), et les concentrations plasmatiques associées étaient souvent très élevées (ex. : concentration moyenne de 80 mg/L). Il semble maintenant admis que la vancomycine, dans sa formulation actuelle et utilisée aux concentrations habituelles, ne possède virtuellement pas de potentiel néphrotoxique (Cunha, 1995). Le suivi des concentrations plasmatiques de la vancomycine ne sera donc pas indiqué afin d'éviter une toxicité potentielle, mais bien pour s'assurer que le médicament est administré à des concentrations efficaces. Ainsi, le pic plasmatique libre se devra d'être au minimum de 4 à 8 fois la CMI au site d'infection (ex. : minimum de 24 mg/L au site d'infection pour une CMI typique de 2 mg/L contre le *S. aureus*), et les concentrations résiduelles libres devraient être au minimum sensiblement égales à la CMI (ex. : 4 mg/L pour un *S. aureus* associé à une CMI de 2 mg/L).

Moment du prélèvement

Il est généralement plus simple de prendre les prélèvements au moment exact où on peut les interpréter cliniquement, par exemple au moment des concentrations plasmatiques maximales et minimales. Dans ce cas, on prendra le prélèvement correspondant à la concentration plasmatique maximale 1 heure après la fin d'une perfusion. Pour la détermination des concentrations en résiduel (creux), le prélèvement pourra être effectué dans la demi-heure précédant l'administration suivante. Si l'on veut estimer les concentrations maximales et minimales, on les calculera à l'aide d'un modèle pharmacocinétique à deux compartiments. Un modèle à un compartiment en clinique peut être utilisé si l'on comprend les erreurs systématiques que l'on fait (ex. : surestimation du temps de demi-vie d'élimination dépendante de l'intervalle thérapeutique).

Concentrations optimales

En résiduel, des concentrations libres supérieures à la CMI sont recommandées (ex. : 4 mg/L pour une CMI de 2 mg/L). Les concentrations plasmatiques maximales libres devraient être au minimum de 4 à 8 fois la CMI au site d'infection. Ainsi, pour une infection due à *S. aureus* associée à une CMI de 2 mg/L, les concentrations maximales plasmatiques devraient être au minimum de 24 mg/L

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

L pour une infection limitée au plasma (très rare cliniquement !), de 30 mg/L pour une infection pulmonaire, de 35 mg/L pour une infection de l'os et/ou une endocardite et de 40 mg/L pour une méningite. Les concentrations maximales ne devraient pas dépasser 45 mg/L.

► Adaptation posologique selon le terrain

• Chez l'enfant

Les posologies d'antibiotiques prescrites chez l'enfant figurent dans le tableau 44.5.

Tableau 44.5. Schémas posologiques des antibiotiques.

Classes Sous-classes DCI	Noms commerciaux (France et/ou Canada)	Voies d'ad. **	Posologies adulte (par jour)	Posologies enfant (par jour)	Nombre de prises par jour
<i>β-lactamines</i>					
<i>Pénicillines G et V</i>					
pénicilline G (benzyl-pénicilline) bénéthamine-pénicilline benzathine-pénicilline	<i>Pénicilline G</i> <i>Biclinocilline</i> <i>Extencilline</i>	IM, IV IM IM	2-24 MU 1-2 MU 1,2-2,4 MU	0,05-0,15 MU/kg * 0,6-1,2 MU	4 1 à 1/2 j 1/15j
pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline)	<i>Oracilline, Ospen</i>	PO	2-4 MU	0,1-0,6 MU/kg	3-4
<i>Pénicillines A (aminopénicillines)</i>					
amoxicilline	<i>Amophar, Amoxil, Amoxicilline Panpharma, Agram Gé, Amodex, Bactox, bristamox, Gramidil, Hiconcil, Zamocilline</i>	PO, IM, IV	2-12 g	50-200 mg/kg	2-4
ampicilline	<i>Totapen, Ampi</i>	PO, IM, IV	2-12	50-350 mg/kg	2-3
pivampicilline	<i>Pro-ampi, Pondocillin****</i>	PO	1-6 g	25-150 mg/kg	2-4
bacampicilline	<i>Penglobe, Bacampicine</i>	PO	0,8-2,4 g	25-150 mg/kg	2-3
<i>Pénicillines du groupe M</i>					
oxacilline	<i>Bristopen, Oxacilline Panpharma</i>	PO, IM, IV	2 g	30-50 mg/kg	2-3
cloxacilline	<i>Orbénine, Apo-cloxi****, Novo-cloxin****</i>	PO, IM, IV	50-100 mg/kg	100 mg/kg	2-3
<i>Carboxypénicillines</i>					
ticarcilline	<i>Ticarpen, Ticar</i>	IV	15 g	125-250 mg/kg	3-6
<i>Urédopénicillines</i>					
mezlocilline	<i>Baypen</i>	IV	240-300 mg/kg	200-300 mg/kg	3
pipéracilline	<i>Pipérilline, Pipracin****</i>	IV	200 mg/kg	200-300 mg/kg	3-4
<i>Inhibiteurs de β-lactamases (associés ou non à une pénicilline)</i>					
acide clavulanique-amoxicilline	<i>Augmentin, Ciblor, Clavulin</i>	PO	1-1,5 g	80 mg/kg (maxi 3 g)	3-4
		IV	4-12 g	100-200 mg/kg	2-4
acide clavulanique-ticarcilline	<i>Claventin, Timentin</i>	IV	12-15 g (ticarcilline)	225 mg/kg (ticar)	3-4
sulbactam-ampicilline	<i>Unacim</i>	IM, IV	2-12 g (ampicilline)	*	2-3
tazobactam-pipéracilline	<i>Tazocilline, Tazocin****</i>	IV	12 g (pipéracilline)	> 12 ans : 240-320 mg/kg	3
sulbactam	<i>Bétamase</i>	IV	3-4 g	50-75 mg/kg	2-3

* Non indiqué chez l'enfant. ** Voies d'administration. *** Parfois considéré comme 2^e génération.**** Non commercialisé en France, commercialisé au Canada.

Tableau 44.5. Schémas posologiques des antibiotiques. (Suite)

Classes Sous-classes DCI	Noms commerciaux (France et/ou Canada)	Voies d'ad. **	Posologies adulte (par jour)	Posologies enfant (par jour)	Nombre de prises par jour
<i>β-lactamines (suite)</i>					
<i>Carbapénèmes</i>					
imipénem-cilastatine (thiénamycine)	Tiénam, Primaxin****	IV	1-4 g	< 40 kg : 60 mg/kg	3-4
		IM	1-1,5 g	*	2
<i>Monobactames</i>					
aztréonam	Azactam	IV, IM	1-8 g	*	3
<i>Céphalosporines de 1^{re} génération</i>					
céfaclor***	Alfatil, Alphexine, Céclor	PO	0,75-1,5 g	20-40 mg/kg	2-3
céfadroxil	Oracéfal	PO	2 g	50 mg/kg (maxi 2 g)	2
céfalexine	Céfacet Gé, Céporixine, Kéforal	PO	2-4 g	25-50 mg/kg	3-4
céfalotine	Céfalotine, Kéflin	IM, IV	2-8 g	0,5-1,5 g	4-6
céfapirine	Céfaloject	IM, IV	2-6 g	50-100 mg/kg	3-4
céfatrizine	Céfaéros	PO	1 g	15-35 mg/kg	2
céfazoline	Ancef****, Céfacidal, Céfazoline Panpharma, Kefzol	IM, IV	1-4 g	25-50 mg/kg	2-3
céfradine	Dexef, Doncef Gé, Kelcef, Zeefra Gé	PO	2 g	50-100 mg/kg	3-4
<i>Céphalosporines de 2^e génération</i>					
céfamandole	Céfamandole Panpharma, Kéfandol, Mandol	IM, IV	3-6 g	50 mg/kg	3-4
céfuroxime	Zinnat, Zinacef	IM, IV	2-6 g	30-60 mg/kg	3-4
céfuroxime axétil	Ceftin, Céfuroxime Pan pharma, Cépaïne, Zinnat	PO	0,5-1 g	20 mg/kg	2
<i>Céphalosporines de 3^e génération</i>					
céfixime	Oroken, Fuprax	PO	400 mg	8 mg/kg	2
cétopérazone	Céfobis	IM, IV	4 g	50-200 mg/kg	2-4
céfotaxime	Claforan	IM, IV	2-12 g	50-200 mg/kg	3
céfotiam	Takétiam	IM, IV	1-6 g	50-100 mg/kg	3-4
céfotiam hexétil	Takétiam, Texodil	PO	400 mg	*	2
cefpirome	Céfrom	IV	2-4 g	*	2
cefpodoxime proxétil	Orélox	PO	200-400 mg	8 mg/kg	2
cefsulodine	Pyocéfal	IM, IV	3-6 g	100 mg/kg	3-4
ceftazidime	Fortaz, Fortum, Fortumset	IM, IV	3-6 g	50-200 mg/kg	3
ceftizoxime	Céfizox	IM, IV	2-3 g	50-150 mg/kg	3
ceftriaxone	Rocéphine	IM, IV	1-2 g	50-100 mg/kg	1

* Non indiqué chez l'enfant. ** Voies d'administration. *** Parfois considéré comme 2^e génération.**** Non commercialisé en France, commercialisé au Canada.

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.5. Schémas posologiques des antibiotiques. (Suite)

Classes Sous-classes DCI	Noms commerciaux (France et/ou Canada)	Voies d'ad. **	Posologies adulte (par jour)	Posologies enfant (par jour)	Nombre de prises par jour
<i>β-lactamines (suite)</i>					
<i>Céphalosporines de 4^e génération</i>					
céfépime	<i>Axépim, Maxipime****</i>	IV	2-6 g	*	2-3
<i>Céphamycines</i>					
céfotétan	<i>Apacéf</i>	IM, IV	2-6 g	*	2
céfoxitine	<i>Céfoxitine Panpharma, Méfoxin</i>	IM, IV	3-6 g	*	3-4
<i>Aminosides</i>					
amikacine	<i>Amikacine Aguettant, Amikacine Dakota Pharm, Amikacine Panpharma, Amikin, Amiklin</i>	IM, IV	15 mg/kg	15 mg/kg	1-3
gentamicine	<i>Gentalline, Gentamicine Leurquin, Gentamicine Panpharma, Garamycin</i>	IM, IV	2-7 mg/kg	3 mg/kg	1-3
isépamicine	<i>Isépalline</i>	IM, IV	15 mg/kg	15 mg/kg	1-2
nétilmicine	<i>Nétromycine</i>	IM, IV	4-7,5 mg/kg	6-7,5 mg/kg	1-3
spectinomycine	<i>Trobicine</i>	IM	1 inj de 2-4 g	1 inj de 2-4 g	1 inj
tobramycine	<i>Nebcine, Tobrex</i>	IM, IV	2-7 mg/kg	3-5 mg/kg	1-3
<i>Cyclines</i>					
doxycycline	<i>Doxy 50 Gé, Doxy 100 Gé, Doxycycline Plantier, Doxygram, Granudoxy Gé, Monocline Gé, Spanor Gé, Tolexine Gé</i>	PO IV	100-200 mg 100-200 mg	> 8 ans : 2-4 mg/kg > 8 ans : 4 mg/kg	1 1-2
limécycline	<i>Tétralysal</i>	PO	600 mg	*	2
méthacycline	<i>Physiomycline</i>	PO	600 mg	> 8 ans : 75-150 mg	2
minocycline	<i>Mestacine, Minolis Gé, Mynocine, Zacnan Gé</i>	PO	100-200 mg	> 8 ans : 4 mg/kg	1-2
tétracycline	<i>Tétracycline,</i>	PO	1,5-2 g	> 8 ans : 50 mg/kg	2-4
<i>Macrolides</i>					
azithromycine	<i>Azadose, Zithromax</i>	PO	250 500 mg	*	1-2
clarithromycine	<i>Zéclar, Naxy, Biaxin****</i>	PO	0,5-2 g	> 3 ans : 15 mg/kg	2
dirithromycine	<i>Dynabac</i>	PO	500 mg	*	1
érythromycine	<i>Abboticine, Egéry, Ery Gé, Érythrocline oral, Erythro gram Gé, Logécine</i>	PO	1-2 g	30 50 mg/kg	2
érythromycine lactobionate	<i>Erythrocline IV</i>	IV	2-4 g	30-40 mg/kg	3
josamycine	<i>Josacine</i>	PO	1-2 g	50 mg/kg	2
midécamycine	<i>Mosil</i>	PO	1,6 g	*	2
roxithromycine	<i>Rulid, Claramid</i>	PO	300 mg	5-8 mg/kg	2
spiramycine	<i>Rovamycine</i>	PO, IV	6-9 MU	1,5-3 MU/10 kg	2-3

* Non indiqué chez l'enfant. ** Voies d'administration. *** Parfois considéré comme 2^e génération.**** Non commercialisé en France, commercialisé au Canada.

Tableau 44.5. Schémas posologiques des antibiotiques. (Suite)

Classes Sous-classes DCI	Noms commerciaux (France et/ou Canada)	Voies d'ad. **	Posologies adulte (par jour)	Posologies enfant (par jour)	Nombre de prises par jour
Associations à base de macrolide					
érythromycine- sulfafurazole (France) ou sulfizoxazole (Canada)	Pédiazole	PO		1 cp./4 kg	3
spiramycine- métronidazole	Birodogyl, Rodogyl	PO	3-4,5 MU (en spiramycine)	1,5 MU/10 kg (en spiramycine)	2-3
Macrolides apparentés					
Streptogramines					
pristinamycine	Pyostacine	PO	2-3 g	50-100 mg/kg	2-3
Lincosamides					
clindamycine	Dalacine	PO	0,6-2,4 g	8-25 mg/kg	3-4
		IM	0,6-2,4 g	> 30 j : 15-40 mg/kg	2-4
lincomycine	Lincocine	PO	1,5-2 g	30-60 mg/kg	3
		IV lente	0,6-2,4 g	> 30 j : 15-40 mg/kg	2-4
Phénicolés					
thiamphénicol	Fluimucil Antibiotic 750, Thiophénicol	PO, IM, IV	1,5-3 g	30-100 mg/kg	3
Rifamycines					
rifabutine	Ansatispine	PO	300 mg	*	1
rifampicine	Rifadine, Rimactan, Rifampin****	PO, IV	20-30 mg/kg	20-30 mg/kg	1-2
Quinolones					
Quinolones urinaires					
acide nalidixique	Négram, Négram Fort	PO	2 g	> 3 mois : 30-50 mg/ kg	2
acide pipémidique	Pipram	PO	800 mg	*	2
énoxacine	Enoxor	PO	200-800 mg	*	2
fluméquine	Apurone	PO	1 200 mg		3
norfloxacin	Noroxine	PO	800 mg	*	2
rosoxacin	Eracine	PO	300 mg	*	1
Fluoroquinolones systémiques					
ciprofloxacine	Ciflox, Uniflox, Cipro	PO	0,25-1,5 g	*	1-2
		IV	400-1 200 mg	*	2-3
lévofloxacine	Tavanic, Levaquin****				
loméfloxacine	Décalogiflox, Logiflox	PO	400 mg	*	1
moxifloxacine	Izilox	PO	400 mg	*	1
ofloxacine	Oflocet, Monoflocet, Floxin	PO, IV	400-800 mg	*	2
péfloxacine	Péflacine, Péflacine monodose	PO, IV	800 mg	*	1-2 1
sparfloxacine	Zagam	PO	200-400 mg	*	1

* Non indiqué chez l'enfant. ** Voies d'administration. **** Non commercialisé en France, commercialisé au Canada.

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.5. Schémas posologiques des antibiotiques. (Suite)

Classes Sous-classes DCI	Noms commerciaux (France et/ou Canada)	Voies d'ad. **	Posologies adulte (par jour)	Posologies enfant (par jour)	Nombre de prises par jour
Polypeptides					
Colistine	<i>Colimycine, Colistin</i>	PO	0,1-0,25 MU/kg	> 6 ans : 0,1-0,25 MU/kg	3-4
colistiméthate sodique	<i>Colimycine injectable</i>	IM, IV	0,05-0,1 MU/kg	0,1-0,25 MU/kg	2-3
Glycopeptides					
daptomycine	<i>Cubicin</i>	IV	4 mg/kg	*	1
teicoplanine	<i>Targocid</i>	IM, IV	6 mg/kg/12 heures puis 6 mg/kg	10 mg/kg/12 heures puis 10 mg/kg	1
vancomycine	<i>Vancocin, Vancomycine Dakota Pharm</i>	IV	30 mg/kg	20-60 mg/kg	2-3 ou continue
		PO	0,5-2 g	40 mg/kg	3-4
Sulfamides antibactériens					
sulfadiazine	<i>Adiazine</i>	PO	100 mg/kg	> 10 kg : 150 mg/kg	4-6
sulfaméthizol	<i>Rufol</i>	PO	600 mg	> 12 ans : 400 mg	2-3
Associations à base de sulfamide					
sulfaméthoxazole- triméthoprim	<i>Bactrim, Eusaprim, Septra****</i>	PO, IM, IV	800/160 à 1 600/ 320 mg	400/80 à 800/160 mg	2
Nitrofuranes					
nitrofurantoïne	<i>Furadantine, Furadoïne, Microdoïne</i>	PO	150-300 mg	*	3
nifuroxazide	<i>Ercéfuryl, Lumifurex, Panfurex Gé</i>	PO	800 mg	600-800 mg (> 6 ans)	3-4
	<i>Bifix, Septidiaryl</i>	PO	800 mg	Adulte seulement	3-4
Nifurzide	<i>Ricridène</i>	PO	450 mg	10 mg/kg	3
Quinoléines					
nitroxoline	<i>Nibiol</i>	PO	600 mg	> 6 ans : 20 mg/kg	3
tibroquinol-tiliquinol	<i>Intérix</i>	PO	tibroquinol : 0,8- 1,2 g tiliquinol : 0,2-0,3 g	*	3-4
Nitro-imidazolés					
métronidazole	<i>Flagyl, Métronidazole B Braun</i>	PO	1-2 g	20-30 mg/kg	3
		IV	1,5-2 g	20-30 mg/kg	3
ornidazole	<i>Ornidazole Cooper, Tibéral</i>	PO, IV	1-1,5 g	20-30 mg/kg	2-3
tinidazole	<i>Fasigyne</i>	PO	1,5-2 g	50-70 mg/kg	1
Autres (divers)					
acide fusidique	<i>Fucidine</i>	PO, IV	1-1,5 g	> 6 ans : 30-60 mg/ kg	2-3
fosfomycine	<i>Fosfocine</i>	IV	8-12 g	100-200 mg/kg	2-3
fosfomycine trométamol	<i>Monuril, Uridoz</i>	PO	3 g	*	1

* Non indiqué chez l'enfant. ** Voies d'administration. **** Non commercialisé en France, commercialisé au Canada.

• En cas d'insuffisance rénale

Nombre d'antibiotiques majoritairement éliminés par voie rénale doivent faire l'objet d'une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale (voir chapitre 45 « Principes d'utilisations des antibiotiques »).

• Chez le patient obèse

Des antibiotiques comme les aminosides et la vancomycine ne se distribuent pas complètement dans les tissus adipeux. Leurs doses doivent être calculées selon la masse corporelle ajustée (MCA), et non selon la masse réelle. Le volume de distribution de la gentamicine peut être estimé à 0,3 L/kg de masse corporelle ajustée. Celle-ci peut être déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{MCA} = \text{masse idéale (kg)} + [\text{masse corporelle (kg)} - \text{masse idéale (kg)}] \times 0,4.$$

La masse idéale est obtenue à l'aide de l'une des formules suivantes (Devine, 1974) :

- masse idéale (kg) =
 $45,5 + 0,9 \times [\text{taille (cm)} - 152,4]$ (femme),
- masse idéale (kg) =
 $50 + 0,9 \times [\text{taille (cm)} - 152,4]$ (homme).

Le volume de distribution V de la vancomycine peut être estimé à l'aide de l'un des nomogrammes suivants (Ducharme, 1994) :

- $V(L) = 0,48 \times [\text{masse idéale}] + 0,33 \times [\text{masse corporelle} - \text{masse idéale}] + 0,25 \times \text{âge (femme)},$
- $V(L) = 0,44 \times [\text{masse idéale}] + 0,26 \times [\text{masse corporelle} - \text{masse idéale}] + 0,32 \times \text{âge (homme)}.$

Les doses d'aminosides et de vancomycine pourront ainsi être calculées rapidement en multipliant la valeur du pic désiré (mg/L) par le volume de distribution de l'antibiotique (L). Il est cependant important, vu la variabilité interindividuelle importante des paramètres pharmacocinétiques, de contrôler les valeurs des concentrations plasmatiques des aminosides et de la vancomycine chez le patient et d'ajuster, si nécessaire, le traitement.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• En fonction de la pathologie

Voir tableau 44.6

• Chez la femme enceinte

Voir tableau 44.7

• Chez l'enfant

Les posologies et limites d'âge d'utilisation des antibiotiques figurent dans le tableau 44.5.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les associations médicamenteuses de niveaux « contre-indication » et « associations déconseillées » impliquant les antibiotiques sont reportées dans le tableau 44.8.

Tableau 44.6. Pathologies contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques.

Pathologies	Antibiotiques contre-indiqués Remarques
Allergies	Toute allergie à un antibiotique donné contre-indique son utilisation ultérieure. En cas d'allergie connue à une β -lactamine, toutes les autres β -lactamines sont contre-indiquées. L'allergie est considérée comme étant croisée entre les carbapénèmes et les β -lactamines. Par conséquent, toute allergie à une β -lactamine (ex. pénicilline G) contre-indique l'utilisation d'un carbapénème (ex. imipénem). Le risque d'allergie croisée entre les β -lactamines et les céphalosporines est considéré comme étant infiniment moindre (environ 10 à 15 %). Donc, en cas d'allergie à une β -lactamine, on pourra en guise de dernier recours si aucune autre option n'est disponible, penser administrer une céphalosporine après avoir administré une faible dose « test ». Une allergie à la ceftazidime entraîne une allergie croisée à l'aztréonam, et vice-versa (la chaîne latérale est similaire et semble être responsable de cas d'allergies).
Infections virales à virus herpès, notamment mononucléose infectieuse	amoxicilline, ampicilline, association amoxicilline-acide clavulanique. Ils sont contre-indiqués du fait du risque accru d'accidents cutanés.
Leucémie lymphoïde	Associations amoxicilline-acide clavulanique et sulbactam-ampicilline.
Myasthénie	aminosides, <i>Vibraveineuse</i> (doxycycline), colistine injectable, levofloxacine, télichromycine. Ils sont contre-indiqués du fait de la présence d'ions Mg^{2+} dans le solvant.
Allergie à la lidocaïne	<i>Céfizox</i> , <i>Céfacidal</i> , <i>Céfaloject</i> , <i>Claforan</i> , <i>Pyocéfal</i> , <i>Rocéphine</i> , <i>Apacéf</i> , <i>Méfoxin</i> , etc. Les formes injectables IM de ces céphalosporines renferment de la lidocaïne.
Asthmatiques	<i>Vibraveineuse</i> (doxycycline).

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.6. Pathologies contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques. (Suite)

Pathologies	Antibiotiques contre-indiqués Remarques
Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme	érythromycine lactobionate IV, moxifloxacine, levofloxacine, télithromycine, spiramycine, sparfloxacine Ils sont contre-indiqués en raison du risque de torsades de pointes.
Insuffisance hépatique	midécamycine, sulfaméthizol, sulfadiazine, acide fusidique.
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	sulfamidés (cotrimoxazole, sulfadiazine, <i>Pédiazole</i> , etc.), certains antibiotiques de la classe des quinolones (acide nalidixique, acide oxolinique, acide pipémidique, énoxacine, fluméquine, rosoxacine, ofloxacine, péfloxacine), phénicolés Ils sont contre-indiqués en raison du risque d'hémolyse.
Antécédents d'insuffisance médullaire	phénicolés (chloramphénicol, thiamphénicol).
Insuffisance rénale grave	phénicolés, ansatipine, sulfaméthizol, sulfadiazine, nitrofurantoïne, nitroxoline, fosfomycine trométamol.
Porphyries	rifampicine.
Antécédents convulsifs	Certaines quinolones (acide nalidixique, acide oxolinique, énoxacine, ofloxacine). Elles sont contre-indiquées en raison de leur effet proconvulsivant.
Antécédents de tendinopathies sous fluoroquinolones	énoxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, loméfloxacine, ofloxacine, péfloxacine, sparfloxacine.

Tableau 44.7. Utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte.

Classes d'antibiotiques	Statuts chez la femme enceinte	Remarques
aminosides	À éviter	À part la streptomycine et la kanamycine, il ne s'agit pas d'une contre-indication. Les aminosides sont simplement déconseillés chez la femme enceinte du fait de leur ototoxicité et néphrotoxicité. Ils peuvent être utilisés dans des cas extrêmes en fonction du rapport bénéfice/risque.
streptomycine kanamycine	Contre-indiquée Contre-indiquée	
céphalosporines	Utilisables	Sans danger chez la femme enceinte.
cyclines	Contre-indiquées	Les tétracyclines traversent le placenta, peuvent se déposer sur les os longs du fœtus et entraîner un retard de croissance. Par voie parentérale, elles peuvent entraîner un ictère grave chez la mère.
macrolides	Utilisables	Les macrolides sont globalement bien tolérés chez la femme enceinte et le fœtus. L'érythromycine passe très peu dans le placenta. La spiramycine est classiquement prescrite dans la séroconversion toxoplasmique de la femme enceinte et ne présente aucune toxicité pour le fœtus.
nitro-imidazolés	À éviter au 1 ^{er} trimestre et en fin de grossesse	Le métronidazole traverse le placenta. Il est retrouvé dans le sang de cordon et le liquide amniotique à fortes concentrations.
pénicillines	Utilisables	Les pénicillines traversent le placenta. Les concentrations dans le cordon ombilical et dans le liquide amniotique sont assez élevées mais ne présentent pas de toxicité particulière.
phénicolés	Contre-indiqués	Ils risquent d'entraîner une aplasie médullaire chez le fœtus. En particulier, en fin de grossesse, il y a risque de collapsus vasculaire chez le prématuré (syndrome gris).
quinolones	Contre-indiqués	Aucune étude à ce jour n'a rapporté de tératogénicité. Toutefois, les études chez l'animal ont montré un dépôt des fluoroquinolones au niveau des cartilages entraînant des arthropathies irréversibles. L'acide nalidixique est déconseillé en fin de grossesse.
sulfamides	Contre-indiqués au 1 ^{er} trimestre Déconseillés en fin de grossesse	Un effet tératogène a été mis en évidence chez l'animal. Chez le nouveau-né, ils favorisent la diffusion de la bilirubine dans les tissus et donc l'ictère.

Tableau 44.8. Principales interactions médicamenteuses des antibiotiques (Afssaps, 2007).

	Médicaments Autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
aminosides	aminosides	CI	Risque augmenté de néphrotoxicité et d'ototoxicité en cas d'administration simultanée. L'administration successive est à prendre en compte.
	polypeptidiques	AD	Risque cumulé de néphrotoxicité. L'association des deux classes ne doit être prescrite qu'en cas de justification bactériologique.
	toxine botulinique	AD	Risque d'augmentation des effets de la toxine botulinique par les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme). En cas de traitement par la toxine botulinique, il est préférable d'utiliser une autre classe d'antibiotique.
céphalosporines céfamandole, céfopérazone	Alcool	AD	L'association provoque un effet antabuse. En cas de prescription de céfamandole, éviter la prise de boissons alcoolisées et les médicaments contenant de l'alcool.
cyclines	rétinoïdes	CI	Risque d'hypertension intracrânienne.
fluoroquinolones énoxacine moxifloxacin	Caféine	AD	Réduction du métabolisme (inhibition des CYP1A2) de la caféine par l'énoxacine ou la ciprofloxacine et augmentation des concentrations de caféine dans l'organisme avec risque d'excitation et d'hallucinations.
	fenbufène	AD	Addition des effets indésirables neurologiques avec risque de convulsions.
	théophylline et aminophylline	CI	Forte diminution du métabolisme de la théophylline (inhibition des CYP1A2) et ses dérivés et risque de surdosage.
	médicaments provoquant des torsades de pointes	CI AD	CI : amiodarone AD : halofantrine, pentamidine; antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (sotalol, ibutilide); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol); bédridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine
macrolides (sauf spiramycine)	alcaloïdes de l'ergot de seigle	CI	Ergotisme avec risque de nécrose des extrémités (par extrapolation de données observées avec l'érythromycine, la josamycine et la clarithromycine).
	bromocriptine, cabergoline	AD	Augmentation des concentrations en bromocriptine et cabergoline avec augmentation de l'effet antiparkinsonien et risque de surdosage (par extrapolation de données observées avec l'érythromycine, la josamycine et la clarithromycine).
	cisapride	CI	Réduction du métabolisme du cisapride (inhibition des CYP3A et P-GP*) avec risque de trouble du rythme ventriculaire, voire torsades de pointes (par extrapolation de données observées avec l'érythromycine, la josamycine et la clarithromycine).
clarithromycine	bédridil	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	ébastine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés, notamment torsades de pointe.
	mizolastine	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	pimozide	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	tacrolimus	AD	Inhibition du métabolisme du tacrolimus avec augmentation des concentrations plasmatiques.
	toltérodine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
	alfuzosine	AD	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

*P-GP : P-glycoprotéine.

44. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique

Tableau 44.8. Principales interactions médicamenteuses des antibiotiques (Afssaps, 2007). (Suite)

	Médicaments Autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
clarithromycine (suite)	halofantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	luméfantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	méthylergométrine	CI	Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
	mizolastine	CI	Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	sertindole	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	simvastatine	CI	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.
érythromycine (voie générale)	bépridil	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	buspirone	AD	Diminution du métabolisme de l'anxiolytique et augmentation de ses concentrations.
	carbamazépine	AD	Diminution du métabolisme de l'antiépileptique et augmentation de ses concentrations.
	ciclosporine, tacrolimus	AD	Augmentation de ses concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur et de la créatinémie par inhibition du métabolisme de l'immunosuppresseur.
	ébastine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés, notamment torsades de pointe.
	mizolastine	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	pimozide	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	théophylline, aminophylline	AD	Diminution du métabolisme de l'antiasthmatique et augmentation de ses concentrations avec risque de surdosage.
	toltérodine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
	triazolam	AD	Certains effets indésirables du triazolam (notamment troubles du comportement) peuvent être majorés par l'érythromycine.
	alfuzosine	AD	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
	disopyramide	AD	Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes.
	halofantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	luméfantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	méthylergométrine	CI	Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
	sertindole	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	simvastatine	CI	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Tableau 44.8. Principales interactions médicamenteuses des antibiotiques (Afssaps, 2007). (Suite)

	Médicaments Autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
érythromycine IV	médicaments donnant des torsades de pointe	CI/AD	CI : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol); bépéridil, cisapride, diphémanil, mizolastine AD : halofantrine, pentamidine, sparfloxacine
josamycine	ébastine	AD	Réduction du métabolisme de la josamycine avec risque de troubles du rythme ventriculaire et de torsades de pointe.
	pimozide	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.
	triazolam	AD	Certains effets indésirables du triazolam (notamment troubles du comportement) peu vent être majorés par l'érythromycine.
	disopyramide	AD	Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes.
	halofantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
	tacrolimus	AD	Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus et de la créatininémie, par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus et de la josamycine.
nitro-imidazolés	alcool	AD	L'association provoque un effet antabuse. En cas de prescription de nitro-imidazolé, éviter la prise de boissons alcoolisées et les médicaments contenant de l'alcool.
pénicillines	méthotrexate	AD	Risque de toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.
phénicolés	alcool	AD	L'association provoque un effet antabuse. En cas de prescription de dérivé phénicolé, éviter la prise de boissons alcoolisées et les médicaments contenant de l'alcool.
	anticoagulants oraux	AD	Réduction du métabolisme des anticoagulants oraux avec augmentation de l'effet anticoagulant. En cas d'association, surveillance étroite de l'INR.
	phénytoïne	AD	Réduction du métabolisme de la phénytoïne avec risque de surdosage. En cas d'association, contrôler les concentrations plasmatiques de l'antiépileptique.
polymyxine B	aminosides	AD	Risque cumulé de néphrotoxicité. L'association des deux classes ne doit être prescrite qu'en cas de justification bactériologique.
rifamycines rifabutine	œstrogènes et progestatifs contraceptifs	AD	Réduction de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique des œstrogènes et progestatifs. En cas d'utilisation de rifabutine, utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
rifampicine	Antiprotéases : amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	CI	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiprotéase (augmentation de son métabolisme hépatique).
	œstrogènes et progestatifs (contraceptifs)	AD	Réduction de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme par la rifampicine. En cas d'utilisation de rifampicine, utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
	névrapine	AD	Diminution des concentrations plasmatiques de la névrapine (augmentation de son métabolisme hépatique).
	midazolam	CI	Risque d'absence d'effet du midazolam, avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques, par augmentation de son métabolisme hépatique.

Tableau 44.8. Principales interactions médicamenteuses des antibiotiques (Afssaps, 2007). (Suite)

	Médicaments Autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
rifampicine (suite)	praziquantel	AD	Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.
	simvastatine	AD	Diminution très importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
	télithromycine	AD	Diminution très importante des concentrations plasmatiques de télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine.
	voriconazole	CI	Diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
sulfamides sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol sulfaméthizol	phénytoïne	AD	Inhibition du métabolisme de la phénytoïne (inhibition des CYP2C9) avec augmentation de ses concentrations plasmatiques et risque de toxicité. Changer si possible de classe d'anti-infectieux ou contrôler les concentrations plasmatiques de l'antiépileptique.
	méthénamine	AD	Précipitation cristalline dans les voies urinaires.
triméthoprim	méthotrexate	CI	Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques. Diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate par le triméthoprim. Inhibition additive de la dihydrofolate réductase.

Prévention des effets indésirables

Les antibiotiques sont présentés par ordre alphabétique (Rouveix, 1999; Thériaque, 2001; Goodman et Gilman, 1996).

► Acide fusidique

L'acide fusidique présente peu d'effets indésirables.

Ictères. — Des cas d'ictères hépatocellulaires ont été décrits en particulier chez des sujets prédisposés et lors d'une administration IV.

QUE FAIRE ? Ils sont en général réversibles suite à une réduction de posologie. En cas de persistance, le traitement doit être arrêté.

► Aminosides

Ototoxicité. — L'ototoxicité se traduit par une atteinte des fonctions auditives suite à la destruction des cellules cochléo-vestibulaires. Elle apparaît le plus souvent tardivement après accumulation de l'aminoside au niveau des cellules mais est apparue très rapidement dans quelques rares cas. Les cellules cochléo-vestibulaires ne se régénèrent pas, leur destruction est donc un phénomène irréversible. Tous les aminosides sont ototoxiques avec quelques différences. La streptomycine, la néomycine et la kanamycine sont beaucoup plus ototoxiques que la gentamicine, nétilmicine, tobramycine et amikacine. Les trois premiers

ne sont donc plus utilisés de façon systémique, sauf pour quelques rares types d'infection (ex. : *Francisella tularensis* où l'on utilise fréquemment la streptomycine).

QUE FAIRE ? Tout patient sous antibiothérapie avec aminosides par voie générale doit être suivi très étroitement sur le plan de la fonction rénale et les concentrations plasmatiques doivent être régulièrement contrôlées. Il est particulièrement important de réduire les posologies chez les patients insuffisants rénaux. Les signes d'ototoxicité (maux de têtes, vertiges et perte de l'ouïe) doivent être contrôlés en permanence et le traitement cessé si possible.

Néphrotoxicité. — La néphrotoxicité est due à l'accumulation du composé au niveau des cellules tubulaires proximales dites « en brosse ». Cette toxicité survient très rapidement lors d'administration d'aminosides par perfusion continue. Ce type d'administration est donc totalement à proscrire. Il indique cependant que la toxicité est directement proportionnelle à la quantité d'aminosides qui s'accumulent au niveau de ces cellules. Étant donné que l'entrée des aminosides au niveau de ces cellules semble être un phénomène actif et saturable, la valeur précise des pics plasmatiques n'est pas importante. La valeur du résiduel (creux plasmatique) devra être minimisée et demeurer la plus basse possible (ex. : < 1 mg/L) afin de permettre le transport passif des aminosides hors des cellules et permettre à celles-ci de récupérer (voir *Adaptation posologique*, p. 917 pour de plus amples détails).

QUE FAIRE ? La fonction rénale avec détermination de la créatinémie doit être contrôlée en particulier en cas de traitement prolongé à hautes doses. De même, les concentrations plasmatiques doivent être déterminées régulièrement. Les fortes concentrations plasmatiques maximales ne semblent pas entraîner de toxicité rénale. Ce sont plus les valeurs élevées de concentrations résiduelles et donc l'imprégnation qui sont responsables de la toxicité rénale. Il faudra donc minimiser les concentrations résiduelles et ce davantage encore lorsque les intervalles thérapeutiques seront plus importants [ex. : elles doivent être < 2 mg/L en cas d'administration toutes les 8 heures, < 1 mg/L en cas d'administration toutes les 12 heures, et indétectables (< 0,5 mg/L) en cas d'administration toutes les 24 heures].

Blocage neuromusculaire. — Des cas de blocage neuromusculaire avec apnée ont été rapportés sous aminosides. Cet effet indésirable a essentiellement été rapporté avec la néomycine, la kanamycine, l'amikacine, la gentamicine et la tobramycine. Il est favorisé en cas d'anesthésie ou de coadministration d'agents neurobloqueurs.

QUE FAIRE ? En cas de survenue, l'administration de gluconate ou chlorure de calcium par voie IV permet de bloquer l'effet de l'aminoside au niveau de la jonction neuromusculaire. Un inhibiteur de la cholinestérase (néostigmine) peut également être une alternative.

► Carbapénèmes (imipénem)

Crises épileptiformes. — Des réactions neurologiques (de type encéphalopathies métaboliques, myoclonies et états confusionnels) ont été décrites. Elles surviennent en général chez des patients présentant des troubles neurologiques préexistants et en cas de doses élevées, voire de dépassement des posologies recommandées.

QUE FAIRE ? Chez des patients présentant des antécédents neurologiques, l'utilisation d'imipénem doit être réservée au cas où les germes en cause demeureraient résistants aux autres antibiotiques.

Allergie. — Des cas de rash, prurit, urticaire, épidermolyse toxique et de réactions anaphylactiques sont parfois décrits.

QUE FAIRE ? Une allergie croisée avec les autres bêta-lactames est fréquente et une allergie connue aux pénicillines et/ou céphalosporines contre-indique l'utilisation de l'imipénem et le fait réserver au cas où les germes en cause seraient totalement résistants aux autres antibiotiques.

► Céphalosporines

Hypersensibilité. — Comme avec les pénicillines, elle se traduit par des rashes, de l'urticaire, de la fièvre, et dans des cas plus extrêmes, par des cas de bronchospasme, de vascularite et de réactions anaphylactiques parfois mortelles. Il s'agit d'un effet de classe et l'allergie à une céphalosporine contre-indique la prescription d'une autre céphalosporine.

QUE FAIRE ? Il est particulièrement important de connaître l'histoire du patient afin de détecter toute intolérance connue aux céphalosporines. Chez ces patients, les céphalosporines sont contre-indiquées et doivent être remplacées par un autre antibiotique. Un choc anaphylactique doit être traité par l'adrénaline.

Toxicité rénale. — Des cas d'atteinte rénale avec nécrose ont été décrits sous céphaloridine à fortes doses, ainsi qu'avec la céfalotine.

QUE FAIRE ? La fonction rénale doit toujours être contrôlée, en particulier en cas de coadministration avec un aminoside.

► Cyclines

Intolérance digestive. — Les cyclines entraînent des irritations digestives à des degrés divers pouvant provoquer des diarrhées. Des cas d'œsophagites ou d'ulcérations œsophagiennes ont été décrits.

QUE FAIRE ? La tolérance digestive peut être améliorée en absorbant la cycline pendant les repas. En cas de survenue de diarrhées, il est important de distinguer les diarrhées liées à l'irritation digestive des cyclines d'une colite pseudomembraneuse pouvant avoir des conséquences graves.

Photosensibilisation. — Cet effet est plus important avec la déméclocycline et la doxycycline. Elle peut également s'accompagner de pigmentation des ongles.

QUE FAIRE ? Il faut éviter toute exposition au soleil ou aux ultraviolets pendant le traitement. Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de réactions cutanées de type érythème.

Dyschromie dentaire et hypoplasie de l'émail. — Cet effet se traduit par une coloration marron des dents. Ce risque est d'autant plus important que la dose de cyclines s'avère élevée. Il est plus fréquent chez l'enfant au-dessous de 8 ans. Cet effet risque d'apparaître chez l'enfant si la mère a été traitée par cyclines pendant la grossesse (les cyclines étant contre-indiquées pendant la grossesse).

QUE FAIRE ? Les tétracyclines ne doivent pas être prescrites chez les enfants de moins de 8 ans et chez la femme enceinte.

► Fluoroquinolones

Arthralgies et tendinopathies. — Ces effets sont fréquents et ont nécessité l'évaluation du rapport bénéfice/risque de cette classe d'antibiotiques. La survenue est plus fréquente au-delà de 60 ans, chez le sportif et en cas de coadministration de corticoïdes. La gravité est variable mais peut aller jusqu'à une rupture tendineuse. Le délai de survenue est variable mais peut être très bref, de l'ordre de 1 à 2 jours. Le mécanisme d'action est mal cerné. Parmi les hypothèses sont cités une toxicité directe, un phénomène vasculaire ou une immunoallergie. Ces effets s'observent pour toutes les fluoroquinolones mais sont plus fréquents pour la péfloxacin.

Ces effets sont à l'origine de la contre-indication des fluoroquinolones chez les enfants et, en France, du statut de prescription restreinte de la péfloxacin.

QUE FAIRE ? En cas de douleurs articulaires ou au niveau des tendons, le traitement doit être impérativement arrêté. L'arrêt du traitement permet habituellement une régression totale des symptômes en quelques semaines, parfois plus.

Phototoxicité. — Elle est due à la diffusion de la fluoroquinolone au niveau cutané et à sa capacité de former des

radicaux libres toxiques. La sévérité de cet effet indésirable est variable selon la fluoroquinolone. Elle peut aller de la brûlure simple à une atteinte grave avec séquelles.

QUE FAIRE ? L'exposition au soleil doit être évitée pendant toute la durée du traitement et au moins trois jours après l'arrêt du traitement.

Allongement de l'espace QT. — Des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque peuvent être observées avec certaines fluoroquinolones (ex., moxifloxacine) sous forme d'un allongement de l'intervalle QT.

QUE FAIRE ? Ces fluoroquinolones, provoquant un allongement de l'espace QT, ne doivent pas être administrées chez des patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, une hypokaliémie non corrigée, une bradycardie avérée, une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avérée, des antécédents de troubles du rythme. Elles ne doivent pas être associées à d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT.

Réactions allergiques. — Ces réactions sont rares et peuvent être de gravité variable, allant du simple rash cutané et du prurit aux réactions de type anaphylactique. Ces dernières réactions sont plus fréquentes pour la ciprofloxacine (de l'ordre de 1,2/1 000 prescriptions). Certains facteurs favorisent leur survenue comme le sida, l'immunodépression.

QUE FAIRE ? Toute survenue de réactions allergiques doit faire arrêter le traitement par la fluoroquinolone.

Troubles neurologiques. — Ils sont assez fréquents et se manifestent par des céphalées, des insomnies et dans des cas plus graves, par des crises convulsives, des syndromes confusionnels et des délires. Ils sont en général liés à un surdosage ou à un défaut d'élimination. Le délai est bref, dans les 24 heures ou dans la semaine suivant l'instauration du traitement.

QUE FAIRE ? Une réduction de la posologie, si elle possible, doit être effectuée. Elle permet dans la majorité des cas, de les supprimer. Si ces troubles perdurent, le traitement doit être arrêté.

Ces effets étant potentialisés par la théophylline et les AINS, les médicaments associés doivent être explorés et, si nécessaire, remplacés.

► Fosfomycine

Troubles hydroélectrolytiques. — La forte teneur en sodium de cet antibiotique peut entraîner chez certains patients des déséquilibres hydro-électrolytiques de type œdèmes. Des cas d'hypokaliémie sont souvent décrits.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire avec cet antibiotique de tenir compte de l'apport sodé (14,4 mmol de sodium par gramme de fosfomycine). La natrémie et la kaliémie doivent être contrôlées en cas de traitement par la fosfomycine. Une supplémentation en potassium est parfois nécessaire.

► Glycopeptides

• Vancomycine

Les effets indésirables de la vancomycine sont moins fréquents avec les préparations actuelles purifiées qu'avec les préparations initiales.

Phlébite. — Il s'agit d'un effet assez fréquent. Elles sont souvent liées à une administration veineuse périphérique.

QUE FAIRE ? L'irritation veineuse peut être limitée en administrant la vancomycine sous forme de solution diluée (2,5 à 5 g/L) et en injectant dans différentes veines.

Syndrome de «l'homme rouge» (*Red-man syndrome*).

— Une réaction anaphylactoïde peut survenir et se traduire par un prurit, une éruption de la face, du cou, des épaules et du dos, parfois accompagnée d'une sensation d'angoisse et de dyspnée.

QUE FAIRE ? Cette réaction survient en général lors d'une perfusion IV trop rapide. Il est recommandé d'administrer la vancomycine en perfusion lente sur une durée de 60 min minimum par gramme de vancomycine (ex. : 1,5 g à administrer en 90 min minimum).

Ototoxicité. — Des cas de toxicité auditive ont été observés sous vancomycine. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients insuffisants rénaux ou recevant des aminosides et/ou la préparation non purifiée de vancomycine. Elle est en général réversible mais s'est parfois aggravée à l'arrêt du traitement.

QUE FAIRE ? La fonction auditive doit être contrôlée en cas de traitement par la vancomycine. Sa survenue impose l'arrêt du traitement.

Néphrotoxicité. — De rares cas d'atteinte rénale irréversible ont été décrits. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients insuffisants rénaux, ou recevant des agents néphrotoxiques (ex. : aminosides ou amphotéricine-B) et/ou la préparation non purifiée de vancomycine.

QUE FAIRE ? Le contrôle de la fonction rénale (créatininémie) et des concentrations plasmatiques résiduelles dans des limites raisonnables sont recommandés (voir p. 917).

• Teicoplanine

La teicoplanine est globalement mieux tolérée que la vancomycine.

Réactions au lieu d'injection. — Elles peuvent se manifester par des douleurs au point d'injection après administration IM ou de phlébites après administration IV.

QUE FAIRE ? L'irritation veineuse peut être limitée en administrant la teicoplanine sous forme de solution diluée (2,5 à 5 g/L) et en injectant dans différentes veines.

Hypersensibilité. — Elle peut se traduire par des éruptions cutanées, des démangeaisons et parfois de la fièvre.

QUE FAIRE ? Elle ne contre-indique pas l'utilisation ultérieure de teicoplanine. Une réaction de ce type, croisée avec la van-

comycine, reste controversée. Toutefois, la connaissance d'hypersensibilité d'un patient avec la vancomycine doit faire utiliser la teicoplanine avec prudence.

Troubles hépatiques. — Des élévations de transaminases ont été décrites lors d'un traitement à la teicoplanine.

QUE FAIRE ? Ces élévations ne sont que transitoires et ne contre-indiquent pas l'emploi de teicoplanine. La fonction hépatique doit être contrôlée, en particulier en cas de traitement prolongé.

Ototoxicité. — Des cas très rares de toxicité auditive ont été observés sous teicoplanine. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients insuffisants rénaux ou recevant des aminosides. Elle est en général réversible.

QUE FAIRE ? La fonction auditive doit être contrôlée en cas de traitement par la teicoplanine. Une ototoxicité impose l'arrêt du traitement.

Néphrotoxicité. — Des élévations transitoires de créatinémie peuvent s'observer.

QUE FAIRE ? Le contrôle de la fonction rénale (créatinémie) et des concentrations plasmatiques résiduelles dans des limites raisonnables sont recommandés (voir p. 917).

► Macrolides

Troubles du rythme cardiaque. — Des cas d'allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme pouvant entraîner des torsades de pointes sont connus avec le lactobionate d'érythromycine administré par voie IV et ont été décrits avec l'azithromycine.

QUE FAIRE ? En cas de prescriptions de macrolides (en particulier érythromycine IV), la survenue d'extrasystoles nécessite une exploration cardiaque.

Il est préférable d'administrer l'érythromycine IV en perfusion continue ou en perfusion IV lente fractionnée (sur un minimum de 60 min). Chez les patients à risque cardio-vasculaire, la fonction cardiaque doit être contrôlée lors de l'administration IV et le traitement arrêté en cas d'allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme.

Troubles hépatiques. — Des élévations de transaminases ALAT et ASAT sont possibles avec les macrolides. Des cas plus sévères ont également été observés avec hépatite, en général de type cholestatique parfois accompagnée d'éosinophilie, de prurit et de rash cutané, témoignant d'une origine immunoallergique. Ces effets indésirables semblent plus fréquents avec l'érythromycine, en particulier le sel d'estolate mais ont également été décrits plus rarement avec les autres macrolides. Une hépatite fulminante fatale a été rapportée après administration IV de lactobionate d'érythromycine.

QUE FAIRE ? Le contrôle de la fonction hépatique est nécessaire, en particulier en cas d'administration IV d'érythromycine et en cas d'insuffisance hépatique.

L'augmentation des transaminases, lorsqu'elle survient avec les macrolides, est transitoire et réversible à l'arrêt du traitement.

► Monobactames (aztréonam)

Réactions anaphylactiques. — Des réactions anaphylactiques sont possibles mais rares. Elles sont vraisemblablement liées à des anticorps dirigés contre les chaînes latérales de l'antibiotique.

QUE FAIRE ? Elles imposent l'arrêt du traitement. L'allergie aux pénicillines et aux céphalosporines ne constitue qu'une contre-indication relative car l'aztréonam est peu immunogène et ne présente que 1 % de réactions croisées avec les autres bêtalactames. La seule exception est la ceftazidime qui est contre-indiquée étant donné que sa chaîne latérale est similaire à celle de l'aztréonam.

► Nitrofurantoïne

Intolérance digestive. — Elle est fréquemment rapportée avec les nitrofuranes.

QUE FAIRE ? La prise à la fin des repas permet une meilleure tolérance.

Toxicité hépatique. — Des cas d'hépatite chronique active sont rares mais graves. Ils sont observés en cas de traitements prolongés.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être arrêté.

Toxicité pulmonaire. — Des cas de fibrose interstitielle pulmonaire ont été décrits lors de traitements prolongés. Ils seraient dus à la production de radicaux libres par métabolisation du médicament au niveau pulmonaire. Les personnes âgées sont plus à risque.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être arrêté et le syndrome pulmonaire aigu est en général réversible.

Toxicité neurologique, névrite périphérique. — Divers troubles neurologiques ont été observés de type migraine, vertiges, somnolence et douleurs musculaires. Des cas de polyneuropathies avec démyélinisation sont rares mais graves. Ils sont souvent liés à une insuffisance rénale ou un diabète et surviennent plus souvent en cas de traitements prolongés.

QUE FAIRE ? La toxicité neuromusculaire impose l'arrêt du traitement et la prescription d'autre antibiotique.

Anémie hémolytique. — Des cas d'anémie hémolytique ont été décrits chez des patients souffrant de déficit érythrocytaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être interrompu.

Coloration des urines. — Une coloration brunâtre des urines est fréquemment rapportée.

QUE FAIRE ? Cette coloration n'a aucune conséquence clinique. Le patient doit être prévenu et si nécessaire rassuré sur ce point.

► Nitro-imidazolés

Ils sont assez bien tolérés.

Troubles digestifs. — Ils sont de type nausées, vomissements, diarrhée et goût métallique dans la bouche.

QUE FAIRE ? Des effets digestifs sont bénins et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Coloration des urines. — Une coloration brun-rougeâtre est parfois observée avec le métronidazole. Elle est due à des pigments hydrosolubles issus du métabolisme du métronidazole.

QUE FAIRE ? Cette coloration n'a aucune conséquence clinique. Le patient doit être prévenu et si nécessaire rassuré sur ce point.

Toxicité neurologique. — Des signes nerveux de type vertiges et céphalées sont rarement observés. Des neuropathies sensitives périphériques sont possibles à fortes posologies.

QUE FAIRE ? Il faut interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertige ou de confusion mentale. Chez les patients atteints d'affections neurologiques centrales ou périphériques sévères, fixées ou évolutives, le choix de cette classe d'antibiotique doit faire tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique.

► Pénicillines

Hypersensibilité. — Selon les études, la fréquence de survenue des cas d'allergie est de 0,7 à 10 %. Elle se traduit par des rashes, de l'urticaire, de la fièvre, et dans des cas plus extrêmes, par des cas de bronchospasme, de vascularite et de réactions anaphylactiques parfois mortelles. Des cas rarissimes de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Il s'agit d'un effet de classe et l'allergie à une pénicilline contre-indique la prescription d'une autre pénicilline.

QUE FAIRE ? Il est particulièrement important de connaître l'historique du patient et détecter toute intolérance connue aux pénicillines. Chez ces patients, les pénicillines sont contre-indiquées et doivent être remplacées par un autre antibiotique. Un choc anaphylactique doit être traité par l'adrénaline.

Des protocoles de désensibilisation ont été proposés dans la littérature mais la preuve de leur efficacité n'a jamais été faite et les risques sont importants.

Toute hypersensibilité aux céphalosporines contre-indique la prescription de pénicillines car l'allergie est croisée dans 5 à 10 % des cas.

Toxicité hématologique. — L'hémostase peut être altérée en cas de traitement par les pénicillines. Cette toxicité est due à un dysfonctionnement de l'agrégation plaquettaire. De même, des cas d'anémies et de thrombopénies ont été rapportés.

QUE FAIRE ? Cette toxicité est réversible à l'arrêt du traitement.

► Phénicolés

Hypersensibilité. — Des réactions de type rashes cutanés peuvent survenir et être accompagnées de fièvre. Très rarement, des cas d'angioedème ont été observés.

QUE FAIRE ? Un cas d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement et contre-indique l'utilisation ultérieure de cette classe d'antibiotique.

Toxicité hématologique. — Elle est dose-dépendante et peut se traduire par une anémie, une leucopénie, une

thrombocytopénie et exceptionnellement par une aplasie médullaire pouvant être fatale. Elle est plus fréquente en cas de traitement prolongé et chez des patients ayant déjà été traités par des phénicolés auparavant.

QUE FAIRE ? Le risque non négligeable d'aplasie médullaire doit faire réserver l'utilisation de ces antibiotiques au cas où ils seraient indispensables. En cas de traitement prolongé ou en cas de survenue de fièvre, un hémogramme complet avec contrôle des réticulocytes doit être pratiqué. La survenue d'un tel événement chez un patient impose l'arrêt du traitement et contre-indique l'utilisation ultérieure de cette classe médicamenteuse. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Syndrome du bébé gris. — Ce syndrome peut survenir chez les nouveaux nés, en particulier prématurés, lorsqu'ils reçoivent une forte dose de chloramphénicol. Il se traduit par des vomissements, une respiration irrégulière, une cyanose et une hypothermie. La coloration de la peau est grise. Ces symptômes peuvent être observés chez l'adulte en cas de surdosage. La mort peut survenir dans 40 % des cas.

QUE FAIRE ? La survenue de ces signes cliniques impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement symptomatique. Aucune séquelle n'est observée chez les patients qui survivent. Si cet effet est lié à un surdosage, le chloramphénicol n'est éliminé de la circulation générale qu'en très faible quantité par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

► Polypeptides

Toxicité rénale. — Elle est observée après administration parentérale de colistine. Elle est très peu probable par voie orale car le passage systémique est, dans ce cas, très faible. Elle se traduit par une insuffisance rénale et survient en cas d'administration de fortes doses.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être interrompu et l'insuffisance rénale est le plus souvent réversible. La forme parentérale de colistine doit être réservée au cas où les germes responsables seraient résistants aux autres antibiotiques.

Toxicité neurologique. — Elle apparaît à fortes doses et en cas d'administration parentérale. Elle se traduit par une paresthésie, une désorientation temporo-spatiale ou un syndrome confusionnel.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être interrompu. La forme parentérale de colistine doit être réservée au cas où les germes responsables seraient résistants aux autres antibiotiques. L'apparition de paresthésies péri-buccales doit être surveillée car elles constituent les premiers signes d'une toxicité neurologique.

► Rifamycines

• Rifampicine

Syndrome grippal. — Il s'observe plus souvent en cas de traitement intermittent (traitement antituberculeux) et se manifeste par de la fièvre, des céphalées et une altération de l'état général.

QUE FAIRE ? Ces manifestations disparaissent en cas de traitement journalier. En cas de réintroduction de la rifampicine

chez un patient après un arrêt de traitement, la posologie doit être progressive.

Purpura thrombopénique. — Il serait dû à la production d'immunoglobulines dirigées contre la rifampicine.

QUE FAIRE ? Il doit faire interrompre le traitement.

Anémie hémolytique aiguë. — Elle serait due à la production d'immunoglobulines se fixant sur les plaquettes en présence de rifampicine.

QUE FAIRE ? La survenue d'une anémie de ce type doit faire interrompre le traitement.

Insuffisance rénale aiguë. — Il s'agit de cas très rares survenant essentiellement en cas de prescription intermittente ou en cas de réintroduction de l'antibiotique. Elle est d'origine immunologique et serait due à des dépôts de complément à la surface du capillaire.

QUE FAIRE ? Le traitement doit être immédiatement interrompu et la prescription de rifampicine est contre-indiquée par la suite.

Troubles hépatiques. — Une élévation des transaminases peut être observée. Elle est rare, apparaît en début de traitement et se révèle le plus souvent transitoire.

QUE FAIRE ? Chez les patients insuffisants hépatiques ou en cas de coadministration de médicaments éliminés par voie essentiellement biliaire, il y a un risque d'accumulation de la rifampicine. Il est recommandé de contrôler les concentrations plasmatiques.

Coloration des urines. — Une coloration en orange des urines est systématique. Il peut en être de même des selles, des larmes et de la peau.

QUE FAIRE ? Cette coloration n'a aucune conséquence clinique. Le patient doit être prévenu et si nécessaire rassuré sur ce point.

• Rifabutine

La rifabutine partage un certain nombre d'effets indésirables avec la rifampicine : coloration des urines, hépatotoxicité, anémie (voir ci-dessus).

Modification du goût. — Des cas de dysgueusie sont fréquemment rapportés.

QUE FAIRE ? Prévenir le patient que cette altération du goût n'est que transitoire.

Neutropénie. — Des cas de neutropénie sont fréquemment rapportés (jusqu'à 2 %).

QUE FAIRE ? Elle impose un arrêt du traitement par la rifabutine.

► Sulfamides

Manifestations urinaires. — Une cristallurie peut survenir en particulier chez les patients déshydratés. Le risque est moindre avec les sulfamides plus récents dont la solubilité est améliorée.

QUE FAIRE ? L'hydratation du patient sous sulfamide est particulièrement importante. Chez l'adulte, elle doit être telle qu'une diurèse minimum de 1 200 mL soit obtenue. Une diurèse alcaline est conseillée.

Troubles hématologiques. — Ils sont rares mais peuvent être graves, de type anémie hémolytique, agranulocytose et aplasie médullaire.

QUE FAIRE ? Un contrôle hématologique périodique doit être instauré en cas de traitement prolongé. En cas d'anomalie du bilan hématologique, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Manifestations cutanées. — Des cas de rash cutané et d'urticaire sont fréquents. Ils sont souvent accompagnés de fièvre et de malaise. Des cas de nécrose épidermique de type syndrome de Lyell sont rapportés. Ils sont rares mais imprévisibles. Le risque de survenue de syndrome de Lyell est augmenté chez le sidéen.

QUE FAIRE ? La moindre manifestation cutanée doit faire interrompre le traitement. La gravité des accidents cutanés potentiels doit faire évaluer le rapport bénéfice/risque avant toute antibiothérapie aux sulfamides.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AUCKENTHALER R. — Activité antibactérienne. Spectre. Mode d'action. Cibles bactériennes. In: Bergogne-Bérézin E., Dellamonica P., *Antibiothérapie en pratique clinique*. Masson, 1995, Paris, 17-32.
- BEGG E.J., BARCLAY M.L., KIRKPATRICK C.J.M. — The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 47, 23-30.
- CUNHA B.A. — Vancomycin. *Med. Clin. N.A.*, 1995, 79, 817-831.
- DEVINE B.J. — Gentamicin therapy. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1974, 8, 650-655.
- DUCHARME M.P., SLAUGHTER R.L., EDWARDS D.J. — Vancomycin pharmacokinetics in a patient population : effect of age, gender, and body weight. *Ther. Drug Monit.*, 1994, 16, 513-518.

GOODMAN & GILMAN. — *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, 9^e édition, 1996.

HYATT J.M., MCKINNON P.S., ZIMMER G.S., SCHENTAG J.J. — The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome : focus on antibacterial agents. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 28, 2, 143-160.

ROUVEIX B. — Effets indésirables des agents anti-infectieux et leurs mécanismes. In: Bergogne-Bérézin E., Brogard J.-M., *Bases biologiques de l'antibiothérapie*. Masson, 1999, 355-363.

TANKOVIC J., DUVAL J. — Mécanismes d'action des antibiotiques. *Med. Ther.*, 1997, 3, 37-45.

THÉRIAQUE — *Banque de données sur le médicament*, 2001.

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	936
Comment débiter une antibiothérapie ?	936
<i>Colonisation ou infection ?</i>	936
<i>La coloration de Gram</i>	936
<i>Antibiogramme</i>	936
Tests par dilution	937
Tests par diffusion	938
Discordances de sensibilité in vitro/in vivo	939
Test du pouvoir bactéricide (Serum Bactericidal Titer)	939
Synergie et antagonisme : les associations d'antibiotiques	940
<i>Détermination de l'activité bactéricide</i>	940
<i>Méthode de l'échiquier (Checkerboard)</i>	940
<i>Pourquoi combine-t-on deux antibiotiques ?</i>	941
La bactérie devient facilement résistante en cours de traitement	941
Une activité synergique est désirée	942
L'infection est polymicrobienne	942
<i>Quelles sont les données disponibles sur les associations d'antibiotiques ?</i>	942
Association d'anti-infectieux avec les aminosides	942
Association d'anti-infectieux avec les fluoroquinolones	943
Association de deux β -lactamines	943
Pharmacocinétique et pharmaco-dynamie des anti-infectieux	944
<i>Pharmacocinétique des antibiotiques</i>	944
<i>Pharmacodynamie des antibiotiques</i>	950
Activité bactéricide	950
Effet post-antibiotique	950
Résistance bactérienne vis-à-vis des anti-infectieux	951
Conclusion	953
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	954
Références bibliographiques	956

45

Principes d'utilisation des antibiotiques

Chapitre révisé pour cette édition par :

Murray P. Ducharme

*PharmD, FCCP, FCP, vice-président, affaires scientifiques
et réglementaires, Allied Research International
et professeur associé, faculté de pharmacie,
université de Montréal, Montréal, Canada*

Chapitre initialement rédigé par :

Murray P. Ducharme

Pierre Martineau

*M. Sc., PharmD, BCPS, gestionnaire scientifique,
recherche-développement, Pfizer Canada Inc.,
Montréal, Canada*

Nous remercions

Marion Nouvel

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon,
pour la relecture de ce chapitre*

INTRODUCTION

Les principes dictant le choix et la posologie d'une thérapeutique anti-infectieuse sont à la fois simples et compliqués ; ceci explique probablement le fait que plus de 50 % des thérapeutiques anti-infectieuses prescrites soient inadéquates (Kunin, 1990). Il semble simple, en effet, de décider d'une thérapie anti-infectieuse si la ou les bactéries responsables sont isolées et que les résultats de l'antibiogramme sont disponibles. Malheureusement, la multitude de tests *in vitro* proposés, le grand nombre d'anti-infectieux disponibles, ainsi que la méconnaissance des principes d'utilisations judicieuses de ces agents font en sorte qu'ils sont mal utilisés. Le but principal de ce chapitre d'introduction aux pathologies infectieuses est de fournir les connaissances nécessaires à une utilisation plus rationnelle des agents anti-infectieux.

COMMENT DÉBUTER UNE ANTIBIOTHÉRAPIE ?

COLONISATION OU INFECTION ?

Une des premières difficultés à laquelle fait face le clinicien est de dissocier une colonisation bactérienne d'une réelle infection. Les germes principaux vivant normalement chez l'homme se retrouvent au tableau 45.1. Ces bactéries constituent ce que l'on appelle la flore saprophyte. Par exemple, on retrouve normalement chez l'homme des *Staphylococcus aureus* au niveau du nasopharynx. Une culture d'un échantillon provenant de ce site anatomique met normalement en évidence la présence de *Staphylococcus aureus*, sans qu'il y ait nécessairement d'infection. La découverte d'une bactérie à partir de la culture d'un échantillon (sanguin, urinaire, etc.) provenant d'un patient n'implique donc pas nécessairement une infection. On dira qu'un patient est « colonisé » par une bactérie, si on isole celle-ci à partir d'un échantillon clinique, alors que le patient ne présente ni signe, ni symptôme d'infection. À l'opposé, il sera facile de diagnostiquer une infection due, par exemple, à *Staphylococcus aureus*, lorsque celui-ci est isolé au niveau du sang (un milieu normalement stérile), et ce en présence de signes et symptômes d'infection tels une leucocytose et de la fièvre.

LA COLORATION DE GRAM

Auparavant, le choix final de l'antibiotique était toujours dicté par les résultats de la coloration de Gram et de l'examen microscopique direct de l'échantillon infecté. De nos jours, vu la grande diversité des agents anti-infectieux disponibles et les connaissances précises des bactéries responsables de certaines infections, il arrive que l'on puisse débu-

Tableau 45.1. Micro-organismes normalement présents chez l'homme (flore saprophyte) (d'après Fontaine, 1982).

Oropharynx	Streptocoques <i>viridans</i> ; <i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; Staphylocoques; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Lactobacillus</i> sp.; <i>Corynebacterium</i> sp.; <i>Haemophilus</i> sp.; anaérobies (sauf <i>B. fragilis</i>); <i>Candida albicans</i>
Nasopharynx	Staphylocoques; streptocoques; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Haemophilus</i> sp.
Conjonctive	Staphylocoques; <i>Corynebacterium</i> sp.; <i>Haemophilus</i> sp.
Peau	Staphylocoques; <i>Corynebacterium</i> sp.; <i>Propionibacter</i> sp.; <i>Candida</i> sp.
Intestin grêle côlon	Streptocoques; lactobacilles; <i>Candida</i> sp.; anaérobies (dont <i>Bacteroides fragilis</i>); bacilles Gram aérobies; entérocoques; <i>Candida albicans</i>
Génito-urinaire	Staphylocoques; streptocoques (dont entérocoques); lactobacilles (vagin); <i>Corynebacterium</i> sp.; <i>Neisseria</i> sp.; anaérobies stricts; bacilles Gram aérobies; <i>Candida albicans</i> ; <i>Trichomonas vaginalis</i>

ter une antibiothérapie relativement sûre et efficace sans l'examen visuel direct d'un échantillon et d'une culture. C'est le cas, par exemple, d'une infection urinaire non compliquée, qui est habituellement due à *Escherichia coli* (voir le chapitre 46 sur les infections urinaires). L'examen visuel direct d'un échantillon provenant d'un site infectieux sera d'une grande utilité pour tous les autres types d'infections, c'est-à-dire celles pour lesquelles on ne peut prédire avec une grande précision la ou les bactéries les plus probablement en cause. Il permettra au clinicien de décider d'une antibiothérapie avant de connaître les résultats de la culture et de l'antibiogramme qui sont généralement disponibles plus de 24 heures après le prélèvement. Une fois le germe pathogène visualisé sur la coloration de Gram, plusieurs tests enzymatiques permettent de mieux cerner la ou les bactéries en cause. Le tableau 45.2 résume les tests enzymatiques les plus couramment utilisés en clinique.

ANTIBIOGRAMME

La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue un phénomène si courant que peu de souches bactériennes sont sensibles à 100 % à un antibiotique donné. On effectuera une culture d'un échantillon afin de confirmer l'identité de la ou des bactéries soupçonnées lors du diagnostic et/ou de l'examen visuel direct et afin de s'assurer du choix d'un antibiotique efficace. Les résultats de l'antibiogramme permettront au clinicien d'ajuster la thérapie ou de confirmer le choix des antibiotiques prescrits dans le cadre d'une antibiothérapie empirique. Les tests disponibles sont nombreux. Nous ne verrons ici que les principaux antibiogrammes susceptibles d'être utilisés dans la majorité des établissements de santé.

Tableau 45.2. Principaux tests enzymatiques utilisés lors d'une coloration de Gram (d'après Balows, 1991).

Colorations de la bactérie	Apparences	Tests enzymatiques			Bactérie(s) pouvant être soupçonnée(s)	
Gram positif	Cocci présents en « grappe »	Catalase +	Coagulase		Staphylococcus epidermidis	
			Coagulase +		Staphylococcus aureus	
	Cocci présents en « paires » ou « en chaînettes »	Catalase			Streptococcus sp. Enterococcus sp.	
	Bacille			Sporulés	Clostridium sp.	
				Non sporulés	Corynebacterium sp.	
Gram négatif	Cocci	Oxydase +	Fermentation du lactose	Fermentation du glucose	Moraxella catarrhalis	
				Fermentation du glucose +	Neisseria gonorrhoea (maltose) Neisseria meningitidis (maltose +)	
	Bacille	Catalase -	Oxydase +		Pasteurella multocida	
		Catalase +			Legionella pneumophila	
		Citrate	Indole +	Fermentation du lactose +	Escherichia coli	
		Citrate +	Indole	Oxydase	Enterobacter sp.	
			Fermentation du lactose +		Klebsiella sp.	
		Indole	Citrate +	Oxydase	Enterobacter sp.	
					Serratia marcescens	
		Indole +	Fermentation du lactose +	Citrate	Escherichia coli	
		Fermentation du lactose	Uréase +		Proteus mirabilis	
			Oxydase +		Pseudomonas aeruginosa	
		Fermentation du lactose +	Citrate	Indole +	Escherichia coli	
			Citrate +		Klebsiella sp.	
		Oxydase			Acinetobacter sp. Stenotrophomonas maltophilia	
					Citrate +	Indole
			Oxydase +	Fermentation du lactose		Pseudomonas aeruginosa
			Catalase		Pasteurella multocida	
			Catalase +		Legionella pneumophila	

Tests par dilution

► Détermination de la concentration minimale inhibitrice

Ce test consiste à ajouter un inoculum précis de la bactérie responsable de l'infection dans des tubes à essai qui contiennent dans un milieu de culture des concentrations séquentiellement doublées de l'antibiotique que l'on veut tester (figure 45.1). La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique est la plus petite concentration contenue dans le tube à essai où aucune croissance visuelle n'est détectée après une incubation de 16 à 18 heures (Woods, 1995).

Habituellement, on estime qu'une population de bactéries est « sensible » lorsque les concentrations plasmatiques qu'il est possible d'atteindre *in vivo* avec un antibiotique sont d'au moins 4 à 6 fois la CMI. En raison de l'absence de protéines dans le milieu de culture utilisé (habituellement le milieu de culture Mueller-Hinton), on devra tenir compte du pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques du médicament lors de l'extrapolation *in vivo* des concentrations visées par rapport à la CMI ; ceci s'explique par le fait que seul l'antibiotique libre est « efficace » (Drusano, 1988 ; Craig, 1989). Par exemple, la concentration de vancomycine totale qui est équivalente à une CMI de 2 mg/L est de 4 mg/L (50 % de liaison aux protéines plasmatiques ; Sun, 1993).

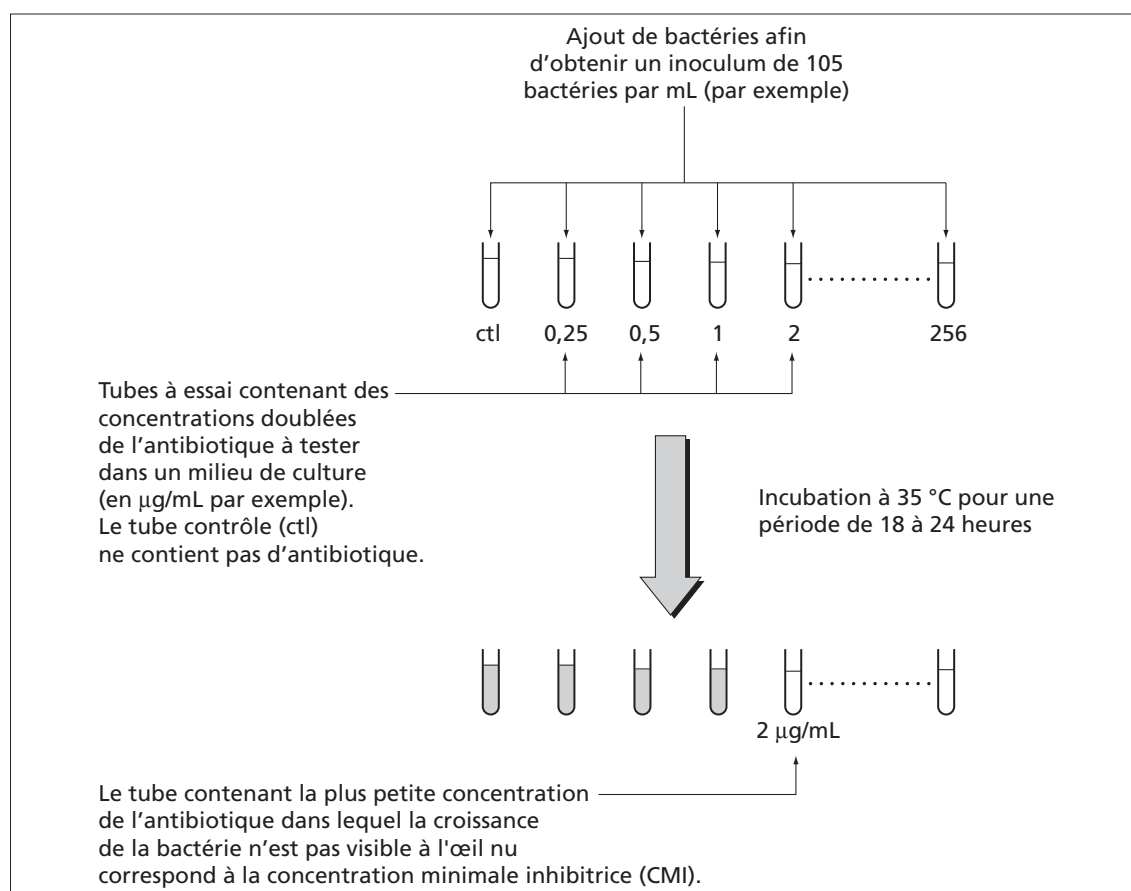


Figure 45.1. Détermination de la concentration minimale inhibitrice.

► Détermination de la concentration minimale bactéricide

C'est la concentration minimale de l'antibiotique qui est requise afin d'éliminer 99,9 % (3 logs) d'un inoculum précis de la bactérie responsable de l'infection (habituellement 10^5 cfu/mL) après une sous-culture sur un milieu dénué d'antibiotique (Woods, 1995). L'utilité principale de ce test est d'identifier les bactéries tolérantes et de décider si un traitement de synergie est approprié (voir plus loin).

Tests par diffusion

► Test sur disques de Kirby et Bauer

Il s'agit d'un test pour les micro-organismes qui se multiplient bien et rapidement. La population de bactéries à tester est étendue sur de l'agar Mueller-Hinton, puis des petits disques imprégnés de plusieurs antibiotiques sont disposés sur la surface. Les antibiotiques vont alors diffuser à partir de ces disques. Après 18 à 20 heures d'incubation à 35 °C, la zone d'inhibition de la croissance bactérienne autour de chacun des disques est mesurée en millimètres. La grandeur de cette zone corrèle avec la sensibilité de la bactérie pour l'antibiotique en question que

l'on obtiendrait avec le test par dilution (Woods, 1995). Les avantages de cette méthode sont sa simplicité, sa rapidité et son faible coût. Ses désavantages consistent en un résultat peu précis (sensible, intermédiaire ou résistant) et au fait que l'on ne peut utiliser cette méthode que sur des bactéries de type aérobie et qui se divisent rapidement.

► Le « E-Test »

Le E-Test tire profit des avantages du test par diffusion (rapidité et simplicité) et du test par dilution (obtention d'une valeur quantitative de la sensibilité). À la différence du test de Kirby et Bauer où des disques imprégnés d'antibiotiques sont étendus sur de l'agar, ce sont des languettes contenant chacun un antibiotique spécifique qui sont disposées sur le milieu de culture. Ces languettes sont graduées afin d'indiquer la CMI de l'antibiotique pour la bactérie en question (Jacobs, 1992). Le test donne donc une idée plus précise (voire quantitative) de la sensibilité de la bactérie à un antibiotique particulier. C'est un test plus facile, plus rapide et de moindre coût que le test par dilution. Par contre, il ne permet toujours pas de déterminer la CMB et ne peut être utilisé pour les bactéries anaérobies ou celles qui se multiplient lentement.

Discordances de sensibilité *in vitro/in vivo*

Le clinicien doit éviter de commettre trois erreurs communes lors de l'interprétation des résultats des tests de sensibilité. Ces trois phénomènes de discordance entre les résultats de sensibilité *in vitro* et l'activité *in vivo* sont présentés dans le tableau 45.3.

Test du pouvoir bactéricide (Serum Bactericidal Titer)

Nous avons vu précédemment certains désavantages inhérents à l'utilisation des tests *in vitro*. Ils nous renseignent sur la sensibilité de la population de bactéries à des concentrations « efficaces » ou libres de l'antibiotique. Cependant, un patient peut présenter une liaison protéique des antibiotiques différente de celle de la moyenne de la population. Ainsi, s'il est dénutri, il peut présenter des concentrations d'albumine plus faibles, entraînant par le fait même des concentrations libres plus importantes du médicament. De plus, les tests *in vitro* vus précédemment ne nous renseignent jamais sur la sensibilité d'une population de bactéries envers des concentrations changeantes de plusieurs antibiotiques utilisés en même temps (traitement par association). Enfin, les résultats de ces tests ne sont pas influencés par la compétence immunitaire du patient. Ils doivent donc toujours être interprétés en fonction du contexte clinique particulier du patient. Les principales discordances entre les résultats des tests *in vitro* et les résultats *in vivo* sont illustrés au tableau 45.4.

Le test du « pouvoir bactéricide » (*Serum Bactericidal Titer*) pallie plusieurs de ces discordances ; c'est, par conséquent, le test *in vitro* le plus intéressant à utiliser en clinique. Il est représenté schématiquement à la figure 45.2 et son déroulement peut être résumé par les étapes suivantes :

1. La bactérie responsable de l'infection doit être isolée et conservée au laboratoire.
2. Un échantillon sanguin est recueilli au creux (concentration plasmatique minimale) et au pic (concentration plasmatique maximale) de l'antibiotique. Si le patient reçoit une association d'antibiotiques, le creux et le pic des concentrations de l'antibiotique le plus actif contre le micro-organisme sont recueillis. Ainsi, si un patient reçoit une combinaison de vancomycine et de gentamicine afin de traiter une endocardite à *Staphylococcus aureus*, les concentrations associées à des concentrations minimales et maximales de vancomycine sont recueillies.
3. Un inoculum précis (habituellement 10^5 cfu/mL) de la bactérie isolée est ajouté dans des tubes à essai qui contiennent le sérum du patient dilué séquentiellement 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 et ce jusqu'à 1 : 1 024 par exemple.
4. Après une incubation de 16 à 18 heures, on retiendra le titre le plus dilué du sérum qui est associé à une absence visuelle de la croissance bactérienne. On obtiendra donc deux chiffres : un relié au pic et l'autre au creux de l'antibiothérapie. Ces titres décrivent le pouvoir inhibiteur du sérum (*Serum Inhibitory Titer*). Le titre le plus dilué pour lequel 99,9 % de l'inoculum bactérien a été éliminé constitue le pouvoir bactéricide du sérum (*Serum Bactericidal Titer*).

Tableau 45.3. Situations où les résultats de l'antibiogramme peuvent induire le clinicien en erreur.

Phénomènes observés	Problématiques
<i>Staphylococcus aureus</i> Le MRSA, <i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline résistant, apparaît quelquefois sensible aux céphalosporines	Le MRSA n'est jamais sensible aux céphalosporines. La raison de ce phénomène est inconnue. De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser les carbapénèmes contre le MRSA
<i>Enterococcus faecalis</i> Apparaît quelquefois sensible au triméthoprimé/sulfaméthoxazole	Cette bactérie est résistante au triméthoprimé/sulfaméthoxazole. La raison de ce phénomène est que l'organisme est capable d'utiliser des folates endogènes qui ne sont pas présents dans le milieu de culture Mueller-Hinton
<i>Legionella pneumophila</i> Apparaît sensible <i>in vitro</i> à plusieurs antibiotiques tels que les aminosides ou l'ampicilline.	Cette bactérie est résistante à tous les antibiotiques qui ne sont pas actifs au niveau intracellulaire

Tableau 45.4. Discordances entre les résultats des tests *in vitro* et la réponse clinique.

Résistances <i>in vitro</i> associées à une réponse clinique positive	Sensibilités <i>in vitro</i> associées à un échec thérapeutique <i>in vivo</i>
Bonnes défenses immunitaires Infection mineure Concentrations efficaces de l'antibiotique plus élevées au site de l'infection qu' <i>in vitro</i> (ex. : antibiotique qui se concentre dans les urines) Inoculum bactérien plus petit <i>in vivo</i> qu' <i>in vitro</i> Synergie entre deux antibiotiques	Faibles défenses immunitaires Infection grave Concentrations efficaces de l'antibiotique moins élevées au site de l'infection qu' <i>in vitro</i> (ex. : infection au niveau du système nerveux central) Inoculum bactérien plus grand <i>in vivo</i> qu' <i>in vitro</i> Antagonisme entre deux antibiotiques

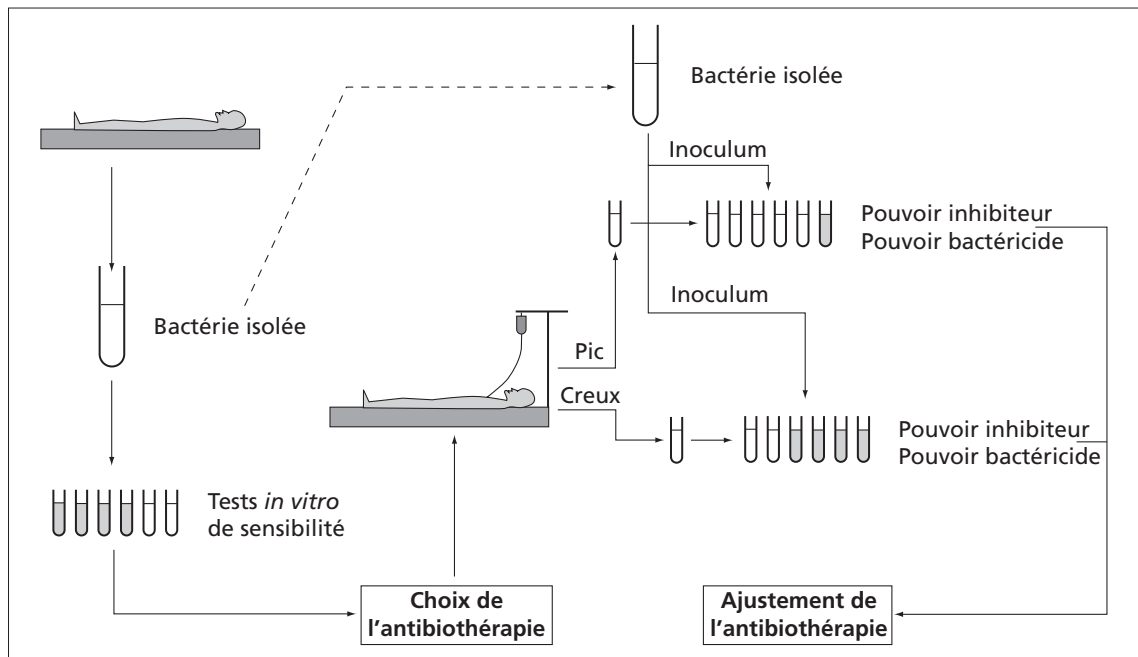


Figure 45.2. Les tests du pouvoir inhibiteur et bactéricide du sérum (*Serum Inhibitory and Bactericidal Titers*).

Le test du pouvoir bactéricide est très facile à utiliser en clinique car il permet d'ajuster l'antibiothérapie sans calcul supplémentaire. On l'utilise très souvent d'emblée lors d'endocardites. Dans cette situation, on visera un pouvoir bactéricide d'au moins 1:32 pour le creux et d'au moins 1:64 pour le pic (Weinstein, 1985). On pourra augmenter les doses des antibiotiques ou rajouter un traitement de synergie si on obtient un pouvoir bactéricide trop faible au pic. De même, on pourra raccourcir l'intervalle thérapeutique si le titre est trop faible au creux.

SYNERGIE ET ANTAGONISME: LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Dès que plusieurs antibiotiques furent disponibles, les cliniciens ont commencé à les associer dans l'espoir d'obtenir une synergie d'action bactéricide. C'est ainsi que la plupart des résultats d'associations d'antibiotiques ont été obtenus de manière fortuite par l'expérience. Mais c'est en voulant bénéficier d'une meilleure activité bactéricide que des patients atteints de méningite ont malheureusement été les cobayes des premières utilisations de l'association du chloramphénicol ou de la tétracycline avec la pénicilline G (Jawetz, 1951 ; Olsson, 1961 ; Wehrl, 1967). Depuis lors, il a été reconnu que l'association d'un agent bactériostatique et d'un bactéricide produit souvent un effet antagoniste. De nos jours, plusieurs méthodes sont utilisées afin de déterminer si l'utilisation combinée de

deux antibiotiques entraîne un antagonisme, une additivité ou une synergie d'action.

DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ BACTÉRICIDE

L'activité bactéricide des antibiotiques peut facilement être testée *in vitro* en observant la diminution d'un inoculum bactérien en fonction du temps d'exposition à l'antibiotique. Les situations au cours desquelles deux antibiotiques combinés peuvent entraîner un phénomène de synergie, d'antagonisme ou d'additivité/indifférence sont présentées à la figure 45.3. Deux antibiotiques agissent en synergie si, lorsqu'utilisés en association, ils entraînent une diminution de l'inoculum bactérien de plus de deux logarithmes par rapport au meilleur des deux agents employé seul (figure 45.3, A). L'antagonisme se produit lorsque l'association d'anti-infectieux entraîne une activité bactéricide moindre que le meilleur des deux antibiotiques (figure 45.3, B). Les deux antibiotiques entraînent une additivité ou indifférence si l'on se situe entre les deux extrêmes discutés plus haut (figure 45.3, C) (Eliopoulos, 1989).

MÉTHODE DE L'ÉCHIQUIER (CHECKERBOARD)

Cette méthode permet de comparer les CMI de deux antibiotiques en fonction de concentrations changeantes de

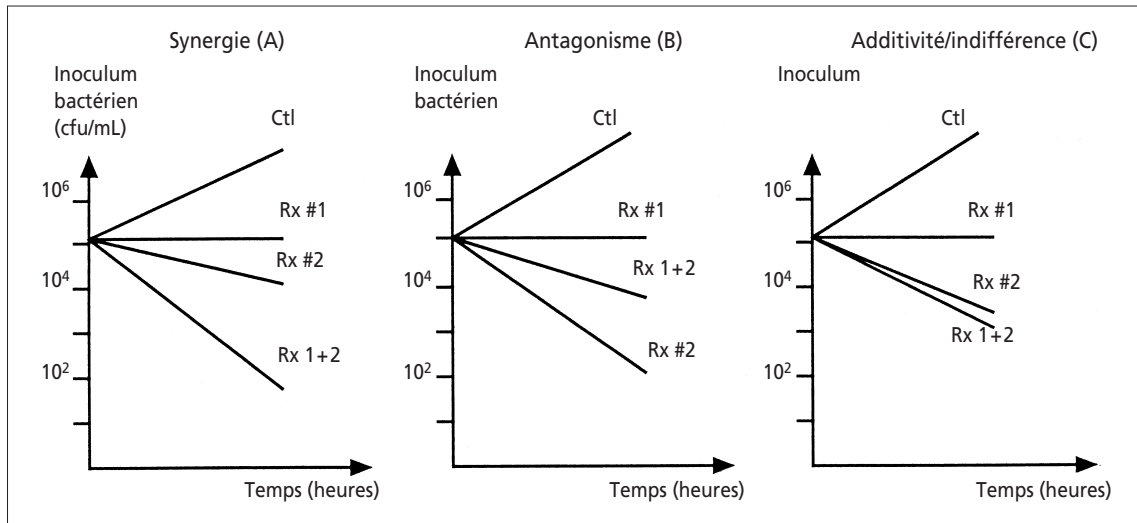


Figure 45.3. Les associations d'antibiotiques : synergie, antagonisme ou additivité/indifférence des activités bactéricides. Ctl : contrôle; Rx #1 : antibiotique 1; Rx #2 : antibiotique 2; Rx 1 + 2 : association antibio. 1 + antibio. 2; cfu : colony forming units.

ceux-ci. La figure 45.4 représente un échiquier contenant des concentrations d'antibiotiques A et B. On remarque que la CMI de l'antibiotique A envers la bactérie est de 4 mg/L (5^e colonne et première rangée du bas), tandis que celle de l'antibiotique B est de 8 mg/L. En combinant les deux antibiotiques, les CMI respectives diminuent. On a donc une association synergique. Afin de déterminer avec exactitude si une association est synergique, antagoniste ou indifférente, on a recours au FIC_{index} (Fractional Inhibitory Concentrations). Le calcul de celui-ci se fait comme suit (Eliopoulos, 1989) :

- $FIC_A = [A]$ en association/CMI A,
- $FIC_B = [B]$ en association/CMI B,
- $FIC_{index} = FIC_A + FIC_B$,
- Synergie : $FIC_{index} < 0,5$
- Antagonisme : $FIC_{index} > 4$.

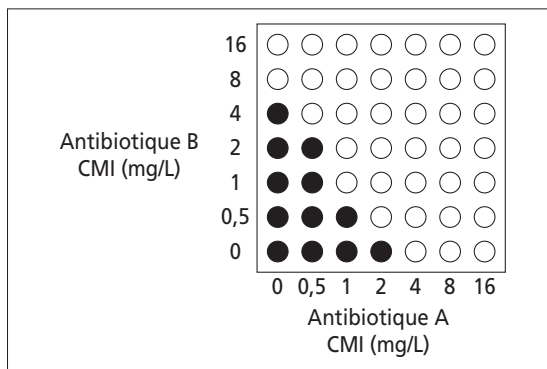


Figure 45.4. Le test de l'échiquier (« Checkerboard »).

POURQUOI COMBINE-T-ON DEUX ANTIBIOTIQUES ?

Par expérience, des associations d'antibiotiques se sont avérées absolument nécessaires dans certains cas précis. Les situations cliniques particulières sont discutées ci-dessous.

La bactérie devient facilement résistante en cours de traitement

C'est le cas du *Pseudomonas aeruginosa* et des mycobactéries responsables de la tuberculose. Il est connu depuis longtemps que la tuberculose ne peut pas être traitée avec un seul antibiotique en raison de l'apparition rapide de souches de mycobactéries résistantes à l'agent utilisé seul (Barriere, 1991). L'association classique de rifampicine/isoniazide/éthambutol permet de diminuer cette résistance et d'enrayer efficacement l'infection.

Les infections graves à *Pseudomonas aeruginosa* doivent obligatoirement être traitées à l'aide d'une association de deux agents, chacun d'entre eux devant être efficace contre ce pathogène. Chez des patients atteints d'une infection causée par cet agent pathogène, le taux de mortalité est de 47 % lorsqu'un seul antibiotique est employé comparativement à 27 % avec deux antibiotiques ($p < 0.02$) (Hilf, 1989). Les explications exactes de ce phénomène ne sont pas claires, mais la résistance acquise par le *Pseudomonas aeruginosa* en cours de traitement lorsqu'un antibiotique est administré est évidente. Les résultats d'études portant sur des patients immunodéprimés démontrent une incidence d'acquisition de résistance de 55 % lorsque la ceftazidime est utilisée seule (Barriere, 1991). D'autres études animales démontrent un taux inac-

ceptable de résistance en cours de traitement lorsque des céphalosporines, des fluoroquinolones ou des aminosides sont utilisés seuls (Pechère, 1986). Selon ces données, il apparaît clairement que l'ajout d'un aminoside, par exemple, à une céphalosporine telle la ceftazidime, permet de réduire l'émergence de résistance à des niveaux relativement acceptables.

Une activité synergique est désirée

Dans certains cas précis, une association-combinaison de deux antibiotiques permet d'obtenir un effet synergique. Cet effet est particulièrement utile pour les antibiotiques qui disposent d'une activité bactéricide faible lorsqu'ils sont administrés seuls. Ainsi, l'activité bactéricide de la vancomycine envers le *Staphylococcus aureus* est fortement augmentée en présence d'un aminoside comme la gentamicine (McGrath, 1994). Cette augmentation drastique de l'effet bactéricide de la vancomycine par la gentamicine explique la fréquence d'utilisation de cette combinaison d'antibiotique lors d'infections graves à *Staphylococcus aureus*.

Les entérocoques sont des bactéries qui présentent habituellement un effet de tolérance vis-à-vis des β -lactamines et de la vancomycine (Levison, 1989) : les CMI de ces antibiotiques sont faibles mais les CMB sont au minimum 16 à 32 fois plus élevées. Les infections graves à entérocoques sont donc très difficiles à traiter. L'ajout d'un aminoside tel la streptomycine ou la gentamicine, à une thérapie à base de pénicilline, permet de bénéficier d'un effet de synergie qui entraîne une activité bactéricide et non pas seulement bactériostatique. Cet effet bactéricide est cependant dû à une augmentation de la pénétration de l'aminoside à l'intérieur de l'entérocoque et non pas à une augmentation de l'activité de la β -lactamine (Moellering, 1971a). L'aminoside seul pénètre mal. Par contre, lorsqu'il est utilisé en association avec une β -lactamine, l'activité bactéricide des aminosides envers ces bactéries est directement reliée à la concentration atteinte au site de l'infection (Streptomycine : $100 > 50 > 20 > 10 > 5 > 1$ mg/L ; Moellering, 1971b). De même, l'activité bactéricide de la gentamicine envers les entérocoques est dépendante de la concentration ($8,6 > 3,4$ mg/L [Wright, 1982], $5 > 3 > 1 > 0,5$ mg/L [Matsumoto, 1980], $6 > 3 > 1,5 > 0,75$ mg/L [Carrizosa, 1981], $5-30 > 5$ mg/L [Moellering, 1971c]). Bien que l'activité bactéricide de la gentamicine combinée avec la pénicilline ou l'ampicilline soit clairement reliée aux concentrations de l'aminoside au site d'infection, un grand nombre d'auteurs recommandent des concentrations sériques maximales (pic) de gentamicine de 3 mg/L (Rybak, 1996 ; Wilson, 1995). Ces recommandations minimales ne sont pas corroborées par les études *in vitro* référencées par les auteurs. En effet, une concentration constante sur 24 heures de 3 mg/L au site d'infection (*in vitro*) n'est pas du tout équivalente à une thérapie produisant un pic de 3 mg/L et un creux inférieur à 1 mg/L au niveau du sérum. Il est important de réaliser qu'il est nécessaire d'atteindre des concentrations de gentamicine plus élevées chez un patient souffrant d'une infection à entérocoques et qui ne répond pas bien au traitement.

L'infection est polymicrobienne

C'était autrefois la raison majeure dictant l'utilisation d'une association d'antibiotiques. L'absence d'un antibiotique possédant un spectre d'activité large faisait en sorte qu'il fallait absolument associer des antibiotiques lors d'infections polymicrobiennes, en particulier dans les infections abdominales. De nos jours, la disponibilité d'agents antimicrobiens possédant une couverture anaérobie et aérobie Gram $\pm$ comme les carbapénèmes ou la pipéracilline/tazobactam font que ces infections sont souvent traitées à l'aide d'un seul antibiotique.

QUELLES SONT LES DONNÉES DISPONIBLES SUR LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES ?

Association d'anti-infectieux avec les aminosides

Les aminosides (gentamicine, tobramycine et amikacine) sont, de loin, les agents le plus souvent utilisés en association avec les autres classes d'antibiotiques. Ces médicaments possèdent une activité bactéricide très puissante et ont fait l'objet de recherches intensives. Ils entraînent très souvent un phénomène de synergie lorsqu'ils sont associés à des β -lactamines contre les bactéries à Gram négatif, les staphylocoques et les entérocoques. Il est à noter que la synergie optimale contre les staphylocoques se rencontre souvent à des concentrations constantes *in vitro* très faibles d'aminosides, soit 1 mg/L ou moins (Watanakunakorn, 1974 ; Wilson, 1976 ; Klastersky, 1986). Ainsi lorsqu'on désire « synergiser » l'activité des β -lactamines envers *Staphylococcus aureus*, il n'est pas nécessaire d'utiliser des concentrations élevées de gentamicine. On voudra donc avant tout éviter la toxicité des aminosides et pour ce faire, des concentrations relativement faibles seront visées (ex. : pic 4-6 mg/L et creux de $< 0,5$ mg/L). Le mécanisme de synergie avec la vancomycine est similaire. Dans ce cas, on pourra privilégier une administration de la gentamicine presque au même moment que la vancomycine afin de bénéficier au maximum de l'effet de synergie (les concentrations maximales des antibiotiques sont atteintes presque au même moment *in vivo*).

Concernant la synergie entraînée par l'association aminosides/ β -lactamines (pénicillines ou céphalosporines) contre les bactéries à Gram négatif, la majorité des recherches a été effectuée sur des souches de *Pseudomonas aeruginosa* ou de *Escherichia coli*. L'effet de synergie n'a pas lieu sur 100 % des souches étudiées. Ainsi, l'association d'un aminoside avec une pénicilline à spectre étendu (ex. : pipéracilline, ticarcilline, azlocilline) entraîne une synergie d'activité sur environ 50 % des souches étudiées (Anderson, 1975 ; Giamarellou, 1986), tandis qu'une combinaison d'un aminoside avec une céphalosporine de troisième génération peut entraîner ce phénomène sur environ 75 à 90 % des souches étudiées (Bayer, 1984 ; Giamarellou, 1986 ; Zinner, 1981). Il est possible que

l'amikacine entraîne un phénomène de synergie un peu plus souvent que la tobramycine ou la gentamicine contre les bactéries à Gram négatif (Bayer, 1984 ; Glew, 1984 ; Giamarellou, 1986).

Association d'anti-infectieux avec les fluoroquinolones

Associer une fluoroquinolone avec un autre anti-infectieux entraîne très rarement un phénomène de synergie ou d'antagonisme (Neu, 1991). Une des rares exceptions de synergie est l'association d'une pénicilline à spectre étendu comme l'azlocilline, avec la ciprofloxacine contre le *Pseudomonas aeruginosa* (Dudley, 1991).

Association de deux β-lactamines

L'association de deux β-lactamines entraîne quelquefois un phénomène d'antagonisme (Danziger, 1995) ; celui-ci peut être dû à l'induction de la synthèse et de la libération de β-lactamases par la bactérie en présence des antibiotiques (voir tableau 45.5). Ainsi, l'association de pipéracil-

line et de ceftazidime ou d'imipénem contre *Pseudomonas aeruginosa* entraînera souvent une induction de la libération de β-lactamases qui détruiront la pipéracilline. L'association ceftazidime-imipénem contre *Pseudomonas aeruginosa* pourra aussi entraîner un antagonisme. Ainsi, bien que ces antibiotiques soient relativement résistants aux β-lactamases, l'augmentation du nombre des enzymes à l'intérieur de la bactérie à Gram négatif pourrait théoriquement diminuer la pénétration de ces antibiotiques en « bloquant » d'une part l'entrée dans des canaux porins et, d'autre part, l'accès aux protéines liant les pénicillines. Ce mécanisme théorique d'antagonisme porte le nom de « phénomène de barrière ».

Un résumé de l'effet des principales associations d'antibiotiques est présenté dans le tableau 45.6. Il est important de noter qu'une administration séquentielle de deux antibiotiques n'entraîne probablement pas un phénomène de synergie aussi marqué que si les antibiotiques sont administrés de manière simultanée (Dudley, 1991). On privilégiera donc ce dernier type d'administration en clinique afin de s'assurer du maximum de synergie.

Tableau 45.5. Induction de la synthèse et de la libération des enzymes β-lactamases par les bactéries en présence de certains antibiotiques.

Classe	Capacité d'induction de la libération des β-lactamases		
	Faible	Modérée	Élevée
pénicillines	ticarcilline pipéracilline	carbénicilline	amoxicilline et ampicilline (classe I)
céphalosporines	céfopérazone	céfotaxime ceftriaxone ceftazidime	céfazoline céfoxitine
carbapénèmes			imipénem
inhibiteurs de β-lactamases	sulbactam tazobactam	clavulanate	

Tableau 45.6. Les principales caractéristiques des associations d'anti-infectieux.

Synergies	Additivités ou indifférences	Antagonismes
pénicilline + aminoside (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> sp., <i>E. coli</i> , streptocoques, entérocoques, staphylocoques)	ciprofloxacine + aminoside (<i>Enterobacter</i> sp., <i>P. aeruginosa</i>)	pénicilline + tétracycline
céphalosporine + aminoside (<i>Enterobacter</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	ciprofloxacine + pénicilline à spectre étendu (<i>Enterobacter</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>E. coli</i>)	pénicilline + chloramphénicol
vancomycine + aminoside (<i>S. aureus</i> , streptocoques, entérocoques)	ciprofloxacine + imipénem (<i>Enterobacter</i> sp., <i>Serratia</i> sp.)	aminoside + chloramphénicol
ciprofloxacine + azlocilline (<i>P. aeruginosa</i>)	ciprofloxacine + céphalosporine	ciprofloxacine + chloramphénicol (<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>)
rifampicine + cloxacilline/nafcilline (<i>S. aureus</i>)	ciprofloxacine + vancomycine	pénicilline + céphalosporine/carbapénème (par induction de la synthèse des β-lactamases)

Tableau 45.6. Les principales caractéristiques des associations d'anti-infectieux. (Suite)

Synergies	Additivités ou indifférences	Antagonismes
rifampicine + ciprofloxacine * (<i>S. aureus</i>)		érythromycine + clindamycine
rifampicine + vancomycine* (streptocoques, entérocoques, <i>S. aureus</i>)		rifampicine + ciprofloxacine (<i>L. pneumophila</i>)

*Association démontrant parfois un antagonisme *in vitro* même si elle semble synergique *in vivo*.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE DES ANTI-INFECTIEUX

Il est essentiel pour le pharmacien œuvrant dans le domaine des maladies infectieuses de bien connaître les principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. De cette manière, il devient aisé d'optimiser les doses d'anti-infectieux et également de décider du meilleur intervalle thérapeutique à utiliser.

Pour reprendre une phrase bien connue, la pharmacocinétique (PK) est ce que l'organisme fait à un médicament (elle l'absorbe, le transforme, l'élimine) alors que la pharmacodynamie (PD) représente ce que le médicament fait à l'organisme (Sheiner, 1991) ou dans le cas des antibiotiques, ce que le médicament fait aux micro-organismes. Au cours des années 1970, plusieurs projets de recherche visant à décrire de façon plus précise la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anti-infectieux ont été publiés; ceux-ci ont pavé la voie à l'explosion de la recherche dans ce domaine depuis 20 ans.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIBIOTIQUES

Les caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antibiotiques sont présentées au tableau 45.7.

L'ajustement des doses des antibiotiques pourra se faire en utilisant les données du volume de distribution (Vd),

tandis que l'intervalle posologique pourra être ajusté à l'aide des constantes d'élimination rénale (K_R) et non rénale (K_{NR}) et du résultat de la clairance de la créatinine plasmatique ajustée (voir plus loin).

Les données sur la biodisponibilité orale permettent au clinicien de savoir s'il peut ou non se permettre de passer un antibiotique de la voie IV à la voie orale (communément appelé « traitement de relais »).

Par exemple, un traitement de ciprofloxacine 400 mg IV toutes les 12 heures est équivalent à un traitement de 500 mg *per os* toutes les 12 heures ($F = 80\%$) si le patient ne présente aucun problème d'absorption (diarrhées, vomissements, obstruction intestinale, etc.).

Par contre, une thérapie d'ampicilline 2 000 mg IV toutes les 4 heures n'est pas du tout équivalente à une administration du même antibiotique à des doses de 500 mg *per os* toutes les 6 heures. Une fois la biodisponibilité du médicament prise en considération ($F = 62\%$), ce traitement oral équivaldra à une administration quotidienne de 1 250 mg par jour par voie orale comparés aux 12 000 mg d'ampicilline par voie IV. Il est donc clair que l'on ne peut se permettre d'administrer des pénicillines par voie orale que si l'infection est bénigne. Une infection modérée ou grave nécessitera une thérapeutique IV. De plus, un patient sévèrement infecté devra toujours être traité avec une antibiothérapie intraveineuse le temps que la sévérité de son infection devienne modérée. On évitera ainsi les problèmes fréquents de mauvaise absorption du médicament qui compromettraient le succès de la thérapie.

Tableau 45.7. Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antibiotiques.

Antibiotique	F %	T1/2 normal (h)	KR (h1)	KNR (h1)	Vd (L/kg)	Liaisons (%)	Effets des aliments
aciclovir	20	2,5	0,243	0,04	0,15	49	Aucun
aminosides	< 1	2	–	–	0,3	< 10	–
amphotéricine B	< 1	> 24?	?	?	4	90	–
ampicilline	62	1	0,635	0,06	0,28	20	↓ F
amoxicilline	85	1	0,635	0,06	0,28	18	Délai
aztréonam	< 1	2	0,248	0,1	0,2	56	–
céfazoline	–	2	0,318	0,03	0,12	80	–
céfotaxime	–	1,7	0,338	0,07	0,23	36	–
céfoxitine	–	0,8	0,828	0,04	0,31	72	–
ceftazidime	–	1,8	0,349	0,04	0,23	< 10	–

Tableau 45.7. Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antibiotiques. (Suite)

Antibiotique	F %	T1/2 normal (h)	K _R (h ⁻¹)	K _{NR} (h ⁻¹)	Vd (L/kg)	Liaisons (%)	Effets des aliments
ceftriaxone	–	80	0,05	0,04	0,16	90	–
céfuroxime	50	1,5	0,421	0,04	0,19	40	↑ F
céphalexine	90	1	0,65	0,04	0,26	10	Délai
chloramphénicol	80	3	0,09	0,139	0,94	53	Aucun
ciprofloxacine	80	4	0,1	0,08	1,8	30	Délai ?
clindamycine	87	2,4	0,116	0,173	1,1	90	Délai ?
cloxacilline	50	0,6	0,693	0,462	0,1	95	↓ F
dapsone	93	R : 10-L : 50			2	73	Aucun
doxycycline	93	18	0,03	0,03	0,75	88	Aucun
érythromycine	35	2	0,09	0,139	0,78	84	Dépend de la formulation
éthambutol	80	3,3	0,141	0,07	1,6	10-20	Aucun
fluconazole	90	30	0,02	0	0,85	11	Aucun
ganciclovir	< 7	3	0,208	0,02	0,6	2	–
imipénem		1	0,52	0,173	0,23	20	–
isoniazide		R : 1-L : 3	0,346-0,162	0,347- 0,069	0,6	< 10	↓ F ?
itraconazole	?	22	?	?	?	80	↑ F
kétoconazole	?	8	0	0,09	2,4	95-99	↑ F
métronidazole	99	9	0,03	0,05	0,74	10	Délai
pénicilline G	20	0,5	1,299	0,09	1,5	65	↓ F
pénicilline V	60	1	0,606	0,09	1,5	80	Délai
pentamidine	< 5	29	0,02	0	16	70	–
pipéracilline		1,2	0,413	0,165	0,18	32	–
pyrazinamide		9				50	Aucun
pyriméthamine		111			3	85	Aucun
rifampicine		3	0	0,173	0,97	80	↓ F ?
sulfadiazine						40	Aucun
sulfaméthoxazole	100	10	0,05	0,02	0,21	62	Aucun
tétracycline	77	8	0,08	0	1,5	65	↓ F
ticarcilline		1,2	0,524	0,05	0,21	45	–
triméthoprime	100	11	0,04	0,02	1,8	44	Aucun
vancomycine	< 5	6			0,6	50	–
zidovudine	65	1,8	0,07	0,315	1,4	< 25	?

F : biodisponibilité orale. K_R : constante d'élimination rénale (où K = K_R + K_{NR}). K_{NR} : constante d'élimination non rénale (où K = K_R + K_{NR}).

Vd : volume de distribution total. R : acétylateur rapide du NAT2. L : acétylateur lent du NAT2.

Le tableau 45.8 décrit les limites de sensibilité des principaux antibiotiques lorsque le test par disques de Kirby-Bauer est utilisé. Une bactérie jugée « sensible » à la gentamicine par ce test signifie que la CMI est de 4 mg/L ou moins. Si elle est résistante, la CMI est de 16 mg/L ou plus. Le tableau 45.8 présente également les pics plasmatiques que l'on peut obtenir suite à l'administration d'une dose spécifique d'un antibiotique chez un volontaire sain

d'un poids moyen de 72 kg. Ainsi, après administration d'une dose de 4 000 mg de pipéracilline, le pic plasmatique libre sera de 238 mg/L. Ce pic sera donc, au minimum, 15 fois plus élevé que la plus haute CMI dite « sensible » (16 mg/L).

Il est important de considérer la pénétration d'un antibiotique au niveau du liquide céphalorachidien lors du traitement d'une méningite. Les données de pénétration de différents antibioti-

MALADIES INFECTIEUSES

ques sont présentées au tableau 45.9. Ces chiffres permettent d'optimiser les doses de médicaments à administrer lors de méningites en fonction d'une concentration désirée de l'antibiotique au niveau du liquide céphalorachidien (LCR).

Un des rôles du pharmacien est de s'assurer que le bon médicament est administré au bon patient et au bon dosage. La moyenne d'âge des patients hospitalisés étant le plus souvent au-dessus de 60 ans, l'antibiothérapie est la plupart du temps ajustée selon l'état de la fonction

rénale du patient en la comparant à celle d'un jeune volontaire sain. Le tableau 45.10 présente des ajustements posologiques réalisés en fonction de la clairance de la créatinine plasmatique ajustée. Comme le calcul de ce dernier paramètre est utilisé en clinique afin d'ajuster des constantes d'élimination et non des clairances plasmatiques, nous proposons l'utilisation de la clairance de la créatinine ajustée, formule qui ne tient pas compte de la masse corporelle (Ducharme, 1994).

Tableau 45.8. Limites de sensibilité des principaux antibiotiques.

Antibiotiques	Limites de sensibilité pour le test de Kirby-Bauer (CMI en mg/L)			Pics plasmatiques moyens (mg/L)			Liaisons aux protéines plasmatiques (%)
	S	I	R	Dose IV (mg)	[C] totale	[C] libre	
amikacine	< 16	32	64				< 10
ampicilline	8	16	32	1 000	15	12	20
aztréonam	8	16	32	1 000	125	55	56
céfazoline	8	16	32	1 000	188	38	80
céfoxitine	16	32	64	1 000	110	31	72
ceftazidime	8	16	32	1 000	60	60	< 10
ceftriaxone	8	16-32	64	1 000	150	15	90
céfuroxime	8	16	32	1 500	100	60	40
ciprofloxacine	1	2	4	400	4,6	3,25	30
clindamycine	0,5	1-2	4	600	15	1,5	90
érythromycine	0,5	1-4	8	500	10	1,6	84
gentamicine	4	8	16		–		< 10
imipénem	4	8	16	500	40	32	20
oxacilline	2		4	500	43	2,2	95
pénicilline G	< 1	2	4	1,6 MUI	16	5,6	65
pipéracilline	16	32-64	128	4 000	350	238	32
rifampicine	1	2	4	600 <i>per os</i>	10	2	80
tétracycline	4	8	16	250 <i>per os</i>	3	1	65
ticarcilline	16	32-64	128	3 000	190	105	45
tobramycine	4	8	16		–		< 10
vancomycine	4	8-16	32		–		50

S : sensible. I : intermédiaire. R : résistant.

Tableau 45.9. Caractéristiques de pénétration des principaux antibiotiques.

Antibiotiques	Concentrations maximales moyennes (mg/L)		Pénétration au niveau de :	
	Dose IV (mg)	Pic (mg/L)	Bile (%)	LCR lorsque les méninges sont inflammées (%)
aciclovir	5 mg/kg	9,8		50
amikacine			30	15
amphotéricine B			500	0

Tableau 45.9. Caractéristiques de pénétration des principaux antibiotiques. (Suite)

Antibiotiques	Concentrations maximales moyennes (mg/L)		Pénétration au niveau de :	
	Dose IV (mg)	Pic (mg/L)	Bile (%)	LCR lorsque les méninges sont inflammées (%)
ampicilline	1 000	15	100	
aztréonam	1 000	125	60	25
céfazoline	1 000	188	70	10
céfotaxime			30	20
céfoxitine	1 000	110	280	30
ceftazidime	1 000	60	30	30
ceftriaxone	1 000	150	1 000	10
céfuroxime	1 500	100	40	
chloramphénicol			20	50
ciprofloxacine	400	4,6	200	21
clindamycine	600	15	250	< 1
doxycycline			1 500	18
érythromycine	500	10	17 000	16
fluconazole				75
gentamicine			40	15
imipénem	500	40	4	25
itraconazole				0
kétoconazole			< 5	5
métronidazole	500	20	100	66
oxacilline	500	43	30	
pénicilline G	1.6 MUI	16	50	5
pipéracilline	4 000	350	1 000	30
rifampicine	600 <i>per os</i>	10	10 000	25
tétracycline	250 <i>per os</i>	3	750	7
ticarcilline	3 000	190		40
tobramycine			15	15
tmp/smx	160/800	70	50-100	32
vancomycine			50	20

Tmp/smx : triméthoprim/sulfaméthoxazole.

Les recommandations suivantes (tableau 45.10) dictant l'ajustement posologique des médicaments lors d'insuffisance rénale ont été édictées à partir des paramètres pharmacocinétiques de population. Ces recommandations ont été calculées afin d'obtenir des **pics et des creux plasmatiques similaires** à ce qui est obtenu en utilisant les doses maximales des antibiotiques chez un individu de 20 ans possédant une fonction rénale normale (par référence 100 mL/min). Ainsi :

1. Lorsque les bactéries à couvrir ne sont pas très sensibles à l'antibiotique retenu, il peut être plus approprié

d'ajuster également les doses plutôt que d'allonger l'intervalle posologique. Dans ce cas, la première dose devrait être inchangée (afin de disposer du même pic plasmatique) et les doses subséquentes pourront être ajustées. (ex. : pénicilline G chez un patient ayant une clairance de la créatinine ajustée de 5 mL/min : 4 MUI en IV, puis 2 MUI IV toutes les 12 heures au lieu de 4 MUI en IV toutes les 24 heures).

2. Pour tous les antibiotiques, il est donc possible de diminuer la dose au lieu d'augmenter l'intervalle thérapeutique. Dans ce cas, une dose de charge devrait

Tableau 45. 10. Ajustement posologique des principaux antibiotiques en fonction de la clairance de la créatinine plasmatique ajustée et de la fonction hépatique observée.

Antibiotiques	Doses maximales à administrer selon la valeur de la clairance de la créatinine ajustée (mL/min) (mêmes pic et creux plasmatiques)						Précautions lors d'insuffisance hépatique	Précautions lors d'insuffisance rénale
	100	60	40	20	5	1		
aciclovir	5 mg/kg q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.36 h	q.36 h	Aucune	Neurotoxicité, cristallisation
amphotéricine B	0,5 mg/kg q.24 h		q.24 h	q.24 h	q.48 h	q.48 h	Surveiller	Peut entraîner une IRA et une perte de K
ampicilline	2 g q.4h	q.4 h	q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.16 h	Aucune	Hautes doses lors d'infection urinaire
amoxicilline	500 mg q.8 h	q.8 h	q.12 h	q.12 h	q.16 h	q.16 h	Aucune	
aztréonam	2 000 mg q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.24 h	Aucune	
céfazoline	1 g q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.48 h	q.72 h	Aucune	
céfotaxime	2 g q.8 h	q.12 h	q.12 h	q.24 h	q.36 h	q.48 h	Ajustement possible	
céfoxitine	2 g q.4 h	q.6 h	q.8 h	q.16 h	q.36 h	q.72 h	Aucune	
ceftazidime	2 g q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.48 h	q.72 h	Aucune	
ceftriaxone	2 g q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	Surveiller	
céfuroxime	1,5 g q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.48 h	q.72 h	Aucune	
céphalexine	1 g per os q.6 h	q.8 h	750 mg q.12 h	750 mg q.24 h	750 mg q.48 h	750 mg q.72 h	Aucune	Hautes doses lors d'infection urinaire
chloramphénicol	100 mg/kg q.6 h	q.6 h	q.8 h	q.8 h	q.8 h	75 mg/kg q.8 h	↓ dose	
ciprofloxacine	400 mg q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.24 h	q.24 h	Aucune	
clindamycine	900 mg q.8 h	600 mg q.8 h	600 mg q.8 h	600 mg q.8 h	600 mg q.12 h	600 mg q.12 h	↓ dose	
cloxacilline	2 g q.4 h	q.4 h	q.6 h	q.8 h	q.8 h	q.8 h	Aucune	
daptomycine	4 mg/kg q.24 h	q.24 h	q.36 h	q.36 h	q.48 h	q.48 h	Aucune	
doxycycline	200 mg q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.24 h	↓ dose	
érythromycine	1 g q.6 h	q.6 h	q.6 h	q.8 h	q.8 h	q.8 h	↓ dose	Ototoxicité
éthambutol	15 mg/kg q.24 h	q.24 h	10 mg/kg q.24 h	10 mg/kg q.24 h	7,5 mg/kg q.24 h	5 mg/kg q.24 h	Aucune	
fluconazole	400 mg q.24 h	q.24 h	300 mg q.24 h	200 mg q.24 h	200 mg q.36 h	200 mg q.36 h	Aucune	

Tableau 45.10. Ajustement posologique des principaux antibiotiques en fonction de la clairance de la créatinine plasmatique ajustée et de la fonction hépatique observée. (Suite)

Antibiotiques	Doses maximales à administrer selon la valeur de la clairance de la créatinine ajustée (mL/min) (mêmes pic et creux plasmatiques)						Précautions lors d'insuffisance hépatique	Précautions lors d'insuffisance rénale
	100	60	40	20	5	1		
ganciclovir	5 mg/kg q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.36 h	q.72 h	q.96 h	Aucune	
imipénem	500 mg q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	Aucune	Convulsions
isoniazide	600 mg q.24 h				↓ dose si acétyleurs lents		↓ dose	
itraconazole	200 mg q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.12 h	q.12 h	↓ dose	
kétoconazole	600 mg q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	↓ dose	
métronidazole	500 mg q.6 h	q.6 h	q.8 h	q.8 h	q.8 h	q.8 h	↓ dose	
pénicilline G	4 MUI q.4 h	q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.24 h	q.36 h	Aucune	Convulsions
pénicilline V	600 mg q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h	q.36 h	Aucune	
pentamidine	4 mg/kg q.24 h	q.24 h	q.36 h	q.36 h	q.48 h	q.48 h	?	Néphrotoxique
pipéracilline	4 g q.6 h	q.8 h	q.8 h	q.12 h	q.16 h	q.16 h	Aucune	1,7 mmol Na/g
pyrazinamide	30 mg/kg q.24 h							
pyriméthamine	100 mg q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	?	< 1 % excrété inchangé dans l'urine
quinine sulfate	600 mg q.8 h	q.8 h	q.8 h	q.12 h	q.12 h	q.12 h	?	
rifampicine	600 mg q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	q.24 h	↓ dose	Peut entraîner une IRA et une perte de K
sulfadiazine	3 g q.6 h							
sulfaméthoxazole	25 mg/kg q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.12 h	q.16 h	q.24 h		Hautes doses lors d'infections urinaires
tétracycline	500 mg q.6 h	q.8 h	q.12 h	f.éviter	f.éviter	f.éviter	?	Peut aggraver l'insuffisance rénale
ticarcline	3 g q.4 h	3 g q.6 h	3 g q.8 h	2 g q.12 h	2 g q.24 h	2 g q.36 h	Aucune	4-7 mmol Na/g
triméthoprim	5 mg/kg q.6 h	q.8 h	q.12 h	q.12 h	q.16 h	q.16 h	Aucune	↓ sécrétion tubulaire de la créatinine
zidovudine	100 mg q.4 h	q.4 h	q.4 h	q.4 h	q.4 h	q.4 h	↓ dose ?	

IRA : insuffisance rénale aiguë.

q.8 h : toutes les 8 heures.

être administrée (ex. : le ganciclovir peut être administré chez un patient ayant une clairance de la créatinine ajustée de 40 mL/min à un dosage de 2,5 mg/kg toutes les 12 heures au lieu de 5 mg/kg toutes les 24 heures. Cependant, la première dose devrait être de 5 mg/kg). Cette méthode assurera des concentrations d'antibiotiques qui fluctueront entre un pic normal et un creux plus élevé (comparativement à un patient de 20 ans ayant une fonction rénale normale et recevant les doses normales suggérées).

Formule de la clairance de la créatinine plasmatique ajustée :

$$\text{CCL (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge en années})}{(\text{créatinine en } \mu\text{mol/L} \times 0,011)} \times 0,85 \text{ chez les femmes}.$$

PHARMACODYNAMIE DES ANTIBIOTIQUES

Activité bactéricide

Les antibiotiques peuvent être regroupés en deux groupes principaux : ceux dont l'activité bactéricide « dépend » et ceux dont l'activité « ne dépend pas de la concentration ». Cette division est loin d'être parfaite, car elle entraîne une fausse interprétation de la réalité. Tous les antibiotiques possèdent une activité bactéricide qui augmente puis plafonne à certaines concentrations. Ainsi les antibiotiques ayant une activité bactéricide « indépendante de la concentration », (ex. : la vancomycine et les β -lactamines) ont une activité bactéricide qui plafonne lorsque leurs concentrations libres *in vitro* atteignent 4 à 6 fois la CMI d'une bactérie. Les antibiotiques possédant une activité bactéricide « dépendante de la concentration », (ex. : les aminosides) ont une activité qui plafonne lorsque leurs concentrations *in vitro* dépassent 10 à 20 fois la CMI d'une bactérie. Le tableau 45.11 résume ce qui est connu concernant l'activité bactéricide des antibiotiques.

Effet post-antibiotique

Cette propriété des antibiotiques peut être définie comme étant la période de temps pendant laquelle la croissance des bactéries demeure inhibée, même si les concentrations de l'antibiotique chutent sous les CMI. Les antibiotiques sont classés en fonction de cette propriété dans le tableau 45.12.

► Cas des aminosides

L'utilité des propriétés pharmacodynamiques des antimicrobiens n'est pas aussi évidente que l'on pourrait penser, en particulier pour ce qui est de l'effet post-antibiotique. Ainsi, cette propriété suggère que l'on puisse espacer les doses d'anti-infectieux, et ainsi descendre sous les CMI, tout en conservant la même activité bactéricide. Cette propriété et celle de l'activité bactéricide « dépendante de la concentration » ont été proposées comme étant les fonda-

tions théoriques majeures soutenant l'administration unquotidienne des aminosides. En effet, il est théoriquement concevable d'administrer des doses plus élevées d'aminosides si l'activité bactéricide est dépendante de la concentration. De plus, on pourra diminuer la fréquence d'administration, à une fois au lieu de trois fois par jour, grâce à l'effet post-antibiotique. Lorsque ce mode d'administration fut initialement proposé (à la fin des années 1980), il semblait tout à fait certain qu'une administration unquotidienne des aminosides permettrait de disposer d'une meilleure activité bactéricide et d'une moindre toxicité car les concentrations plasmatiques résiduelles pourraient être très basses. Plus de 70 études comparant une administration trois par jour à une administration unquotidienne ont été publiées. Les résultats démontrent qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux modes d'administration quant à l'efficacité thérapeutique et la toxicité. Les hypothèses de départ étaient-elles erronées ? L'étude rétrospective de Moore *et al.* effectuée sur 250 patients recevant des doses différentes d'aminosides avait clairement démontré qu'afin de bénéficier d'une efficacité thérapeutique raisonnable (90 % de succès et plus), il fallait administrer des doses associées avec un ratio pic/CMI d'au moins 10. Si ce ratio n'était que de 6, la réussite thérapeutique chutait à 70 % (Moore, 1987). Ces résultats semblaient donc à première vue démontrer que le ratio pic/CMI était le paramètre important à optimiser concernant l'activité bactéricide des aminosides. Cependant, les patients dans cette étude recevaient les aminosides avec des intervalles posologiques de 8 heures. Par conséquent, augmenter le ratio pic/CMI augmentait parallèlement la surface sous la courbe journalière des aminosides. À la lumière des résultats des études comparant l'administration trois fois par jour à une administration unquotidienne des aminosides, il faut se rendre à l'évidence que le ratio pic/CMI n'est pas le paramètre important si on ne garde pas le même intervalle thérapeutique. L'activité bactéricide des aminosides n'est donc pas véritablement reliée au ratio pic/CMI, mais à la surface sous la courbe des aminosides qui est efficace, c'est-à-dire la surface sous la courbe au-dessus de la CMI (AUC > CMI). Ce paramètre relativement compliqué à calculer peut être plus facilement estimé par le calcul du *Area Under the Inhibitory Curve*, le AUIC (Hyatt, 1995). L'AUIC peut être obtenu en divisant la surface sous la courbe totale par la CMI, et sa valeur sera identique si l'on compare une administration trois fois par jour à une administration unquotidienne d'aminosides car la dose journalière est identique (ex. : 6 mg/kg en 1 dose [unquotidienne] ou en trois doses de 2 mg/kg chacune ; soit un total de 6 mg/kg/jour). Le deuxième fondement confortant l'administration unquotidienne des aminosides est l'effet post-antibiotique. Malheureusement, celui-ci n'existe véritablement qu'après une dose unique. Sa valeur diminue d'un facteur deux lors de la deuxième administration de l'antibiotique, puis à nouveau d'un facteur deux lors de la troisième (McGrath, 1993 ; Karlowsky, 1994 ; Hollander, 1996). L'effet post-antibiotique se perd donc si rapidement que l'on ne peut pas rationaliser une administration unquotidienne des aminosides par cette propriété.

Tableau 45.11. Caractéristiques de l'activité bactéricide de certains antibiotiques.

Activité bactéricide/ fongicide	Antibiotiques/ Antifongiques	Commentaires
Dépendante de la concentration	aminosides daptomycine fluoroquinolones métronidazole amphotéricine B flucytosine	L'activité bactéricide de ces antibiotiques corrèle avec le ratio pic/CMI pour un même intervalle thérapeutique, et avec le AUC ou l'AUC > CMI Des concentrations élevées sont favorisées
Indépendante de la concentration	aztréonam carbapénèmes céphalosporines pénicillines teicoplanine vancomycine triazolés (fluconazole)	L'activité bactéricide de ces antibiotiques est souvent appelée « dépendante du temps » ; l'activité bactéricide corrèle davantage avec la durée pendant laquelle les concentrations efficaces sont au-dessus des CMI plutôt qu'avec le ratio pic/CMI ou AUC > CMI Ces antibiotiques possèdent une activité bactéricide qui est relativement lente même lorsqu'elle est optimale. Lors d'infections graves, certains cliniciens préconiseront des associations d'antibiotiques synergiques afin d'augmenter cette activité

AUC : Area Under the Inhibitory Curve s'obtient par le calcul de la surface sous la courbe (AUC) divisée par la CMI.

AUC > CMI : surface sous la courbe au-dessus de la CMI.

Tableau 45.12. Effet post-antibiotique de certains antibiotiques.

Antibiotiques	Durée de l'effet post-antibiotique <i>in vitro</i> (heures)						
	Bactéries à Gram positif			Bactéries à Gram négatif			
	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. fragilis</i>
pénicilline G	1,5-3,5	2,5-3,5	0,5-3,5	0	0	0	
ampicilline		3,5					
céphalosporines	0,5-3,5		0	0	0	0	0
imipénem	2,5-3,5		0,5-2,5	0,5-2,5	0,5-1,5	1,5-3,5	
aminosides	0-2,5		0-2,5	> 3,5	> 3,5	> 3,5	
fluoroquinolones	1,5-2,5		0,5-2,5	1,5-2,5	1,5-2,5	1,5-3,5	
érythromycine	2,5-3,5	> 3,5					
clindamycine	2,5-3,5	2,5-3,5					2-4
métronidazole							2-4
rifampicine	2,5-3,5			> 3,5	> 3,5	> 3,5	
triméthoprime	1,5-2,5			0,5-1,5	0,5-1,5		
vancomycine	1,5-3,5		0-3,5				

RÉSISTANCE BACTÉRIENNE VIS-À-VIS DES ANTI-INFECTIEUX

Le problème de résistance des bactéries vis-à-vis des antibiotiques disponibles n'est pas un phénomène nouveau, même si cliniciens et chercheurs y attachent beaucoup plus d'importance depuis les dix dernières années. Au cours des années 1960 et 1970, plusieurs auteurs croyaient que la « bataille » contre les bactéries était enfin gagnée (Krause, 1994). De nouveaux antibiotiques apparaissaient régulièrement sur le marché et certaines infections étaient sur le point d'être éliminées. Suite à une diminution dras-

tique de la recherche en infectiologie, tant au niveau académique qu'industriel, la communauté médicale mondiale a sonné l'alarme au début des années 1990. L'émergence de souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine a permis aux cliniciens d'envisager un des dangers potentiels à l'horizon : des infections graves dues à des *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine. Ce danger semble imminent depuis la découverte de telles souches au cours des dernières années (Moreira, 1997). La cause principale de la résistance bactérienne semble être l'utilisation inappropriée ou non justifiée d'antibiotiques (Goldmann, 1997). Il devient donc très important de restreindre l'utilisation d'antibiotiques de dernière ligne comme la vancomycine (Eliopoulos, 1997). Même si des efforts impor-

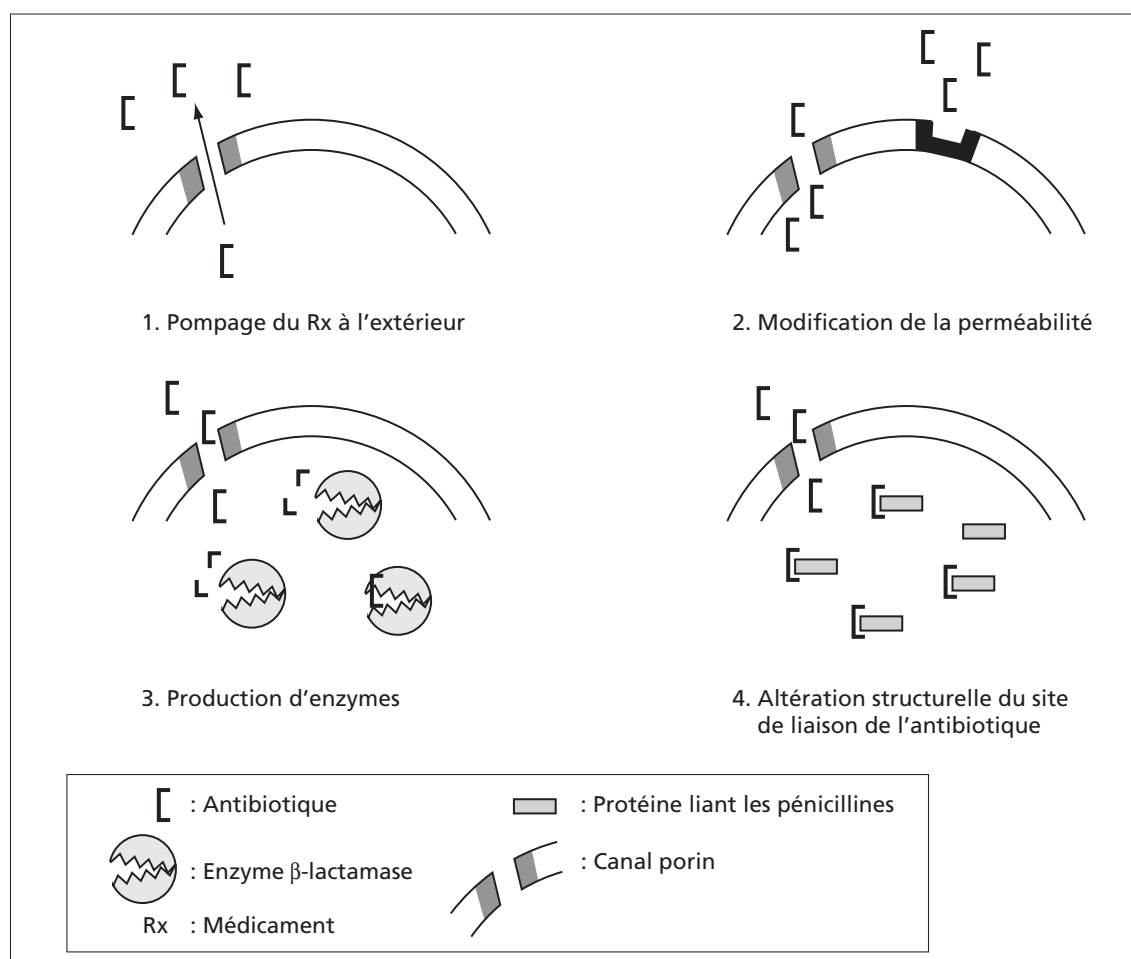


Figure 45.5. Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

tants ont été faits au niveau des établissements de santé pour une utilisation plus rationnelle des antibiotiques, un des plus gros problèmes actuels est que plus de la moitié de la production mondiale d'antibiotiques est utilisée au niveau de l'élevage d'animaux destinés à la consommation humaine (Institute of Medicine, 1989).

Les principaux mécanismes de résistance microbienne aux antibiotiques sont présentés schématiquement à la figure 45.5 et des exemples se retrouvent au tableau 45.13. La sécrétion d'enzymes inactivant les antibiotiques est de loin le mécanisme de résistance le plus fréquent. Il est particulièrement important pour les β -lactamines et les aminosides. Les carbapénèmes et les β -lactamines de type oxyimino ont été longtemps résistants à toutes les β -lactamases connues. Il existe maintenant de nouvelles β -lactamases qui réussissent à inactiver les carbapénèmes (β -lactamases contenant un atome de zinc ; Osano, 1994) et les β -lactamines de type oxyimino telles que la ceftriaxone et l'aztrénonam (β -lactamases étenues : « ESBL » [Jacoby, 1997]). Ces enzymes ont un rôle de plus en plus important au niveau de la résistance bactérienne envers ces antibiotiques (Bonnet, 2004 ; Paterson, 2005).

Depuis quelques années, les souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine sont de plus en plus fréquentes. Dans les unités de soins intensifs aux États-Unis la prévalence de souches d'entérocoques résistants à la vancomycine est passée de 0,3 % en 1989 à 25,2 % en 1999 (Center for Disease Control and Prevention, 2000). De façon globale, on estime que la prévalence de cette résistance en 1999 était de 17 % aux États-Unis, et de 1 à 2 % au Canada et en Europe (Harbarth, 2002). Ces bactéries deviennent résistantes en modifiant la synthèse des précurseurs du peptidoglycane qui se terminent en D-alanine-D-lactate au lieu de D-alanine-D-alanine (Bugg, 1991). Au moins deux différents phénotypes ont été décrits : VanA et VanB. Le premier phénotype est associé à une résistance de haut niveau (CMI > 64 mg/L) et est de nature plasmidique, tandis que le phénotype VanB est associé avec une plus faible résistance et est de nature chromosomique. Un troisième phénotype, VanC, est associé à une autre modification des précurseurs du peptidoglycane (D-alanine-D-sérine) (Eliopoulos, 1997). Certaines souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine demeurent sensibles à

l'ampicilline/pénicilline, à la daptomycine (Rybak, 1998) et à la teicoplanine (certaines souches de phénotype VanB) (Eliopoulos, 1997). Le quinupristin/dalfopristin (*Synercid*) est un médicament actif contre plusieurs souches d'*Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. Il n'est malheureusement pas efficace contre les *Enterococcus faecalis* (Eliopoulos, 1997), et une souche de *S. aureus* lui étant résistante a été rapportée pour la première fois en 2003. La daptomycine est une lipopeptide qui est commercialisée depuis 2003 aux États-Unis et dans certains pays d'Europe. À l'heure actuelle, elle semble efficace contre la vaste majorité des souches d'entérocoques et de staphylocoques résistants à la vancomycine et au quinupristin/dalfopristin (King, 2001 ; Wise 2001). En plus de son spectre d'activité intéressant, la daptomycine possède également une activité bactéricide « dépendante de la concentration »

envers les staphylocoques et les entérocoques *in vitro* (Akins, 2001). Ces avantages pourraient en faire un médicament clé afin de traiter des infections sévères à entérocoques et staphylocoques au cours des prochaines années.

Le pompage actif des antibiotiques est un mécanisme de résistance fréquent des bactéries gram-négatives tel le *P. aeruginosa* envers les fluoroquinolones. Il apparaît que ce mécanisme de résistance est peut-être également fréquemment utilisé contre beaucoup d'autres antibiotiques. Ces transporteurs possèdent des similitudes par rapport à ceux de type ABC (par ex. glycoprotéine P) et font l'objet actuel de nombreuses recherches. Des traitements d'association d'agents inhibiteurs de ces transporteurs appelés RND (*Resistance Nodulation cell Division* [Lomovskaya, 2007]) avec des médicaments anti-pseudomonas pourront peut-être apparaître sur le marché au cours de la prochaine décennie.

Tableau 45.13. Les principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

Mécanismes de résistance	Antibiotiques affectés	Commentaires
Sécrétion d'enzymes		
β-lactamases	β-lactamines	La cloxacilline et la nafcilline résistent aux β-lactamases sécrétées par les staphylocoques Les céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e générations ainsi que les carbapénèmes résistent à la plupart des β-lactamases Les enzymes sécrétées par <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> contiennent un atome de zinc et peuvent détruire les carbapénèmes
β-lactamases à spectre étendu (ESBL)	β-lactamines de type oxyimino (céfotaxime, ceftriaxone, aztréonam, etc.)	Ces enzymes peuvent être sécrétées par certaines souches de <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Citrobacter sp.</i> , et <i>S. marcescens</i> Les carbapénèmes résistent aux ESBL. Certaines souches de ESBL sont sensibles aux inhibiteurs de β-lactamases (clavulanate, tazobactam, etc.)
Enzymes inactivant les aminosides	Aminosides	L'amikacine est plus résistante que la tobramycine et la gentamicine à ces enzymes
Altération structurelle du site de liaison de l'antibiotique	β-lactamines	Modification des protéines liant les pénicillines. Mécanisme de résistance du <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline, des streptocoques, entérocoques, <i>H. influenzae</i> , et <i>Neisseria sp.</i>
	tétracyclines macrolides lincosamides aminosides	Diminution de la liaison aux ribosomes
	TMP/SMX	Acquisition d'un gène codant pour la dihydroptéorate synthétase au lieu de la dihydrofolate réductase
Pompage actif de l'antibiotique hors de la bactérie	Fluoroquinolones	Exemple : <i>P. aeruginosa</i>
	Macrolides	Exemple : <i>S. aureus</i>
	Tétracyclines	
Modification de la perméabilité	Carbapénèmes	C'est le mécanisme de résistance bactérienne le plus courant contre les carbapénèmes. Une modification de la largeur ou du nombre de certains canaux « porins » est fréquente. Ce mécanisme peut conférer une résistance croisée contre les β-lactamines utilisant ces mêmes canaux « porins »

CONCLUSION

En résumé, plusieurs tests sont disponibles afin d'identifier la bactérie responsable de l'infection et de déterminer sa sensibilité à divers antibiotiques. La sélection de l'anti-

biotique et de la voie d'administration dépend de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité du micro-organisme impliqué, les particularités du patient et son état clinique, ainsi que les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiotique. Certaines infections graves, polymicrobiennes ou à germes résistants nécessitent l'association de deux antibiotiques.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. M. YD se présente aux urgences avec une plaie purulente et nauséabonde au pied droit. M. YD est diabétique de type 1 depuis 30 ans.

Données démographiques et cliniques :

- âge = 43 ans ; taille = 170 cm ; masse = 80 kg ;
- température = 37 °C ; rythme cardiaque = 80 bpm ;
- rythme respiratoire = 20/min ; pression artérielle = 140/90 mmHg.

Données de laboratoire :

- leucocytes : $14\,000 \times 10^6/L$;
- BUN : 5 mmol/L ; créatinine : 140 $\mu\text{mol/L}$;
- électrolytes normaux.

Coloration de Gram (échantillon de pus provenant du pied droit) :

- pus +++ ;
- Gram + cocci en grappes (« clusters ») catalase +, coagulase + ;
- Gram - bâtonnets (« bacilli »), ferm. lactose -, oxydase +.

QUESTIONS

1. De quelle infection possible souffre M. YD et quels seraient les micro-organismes potentiellement en cause ?
2. Quelle thérapie devrait-on suggérer (médicaments, doses, suivi thérapeutique) ?

RÉPONSES

1. La coloration de Gram suggère la présence de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa*. La présence de pus peut également faire suspecter le *Staphylococcus aureus*, tandis que le fait que la plaie soit nauséabonde peut faire suggérer la présence de bactéries anaérobies qui ne se verraient pas au niveau d'une simple coloration de Gram. Considérant que M. YD est diabétique depuis 30 ans, il devient alors important de consulter les dossiers antérieurs du patient à l'hôpital afin de déterminer si le patient a souffert récemment de cellulite ou d'ostéomyélite au même endroit. Ceci est très fréquent, et ces informations sont essentielles car les infections sont souvent récurrentes et par les mêmes types de micro-organismes. Le patient ici souffrait d'une infection de l'os (ostéomyélite), celui-ci était actuellement visible, et cette plaie était récurrente et les mêmes micro-organismes avaient été en cause lors d'une hospitalisation récente. Il était donc important ici

de couvrir les micro-organismes suivants : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et bactéries anaérobies. Les streptocoques sont souvent impliqués lors de cellulites/ostéomyélites, on pourrait donc également les suspecter dans ce cas-ci même s'ils n'ont pas été visualisés au niveau de la coloration de Gram.

2. Le traitement d'une infection sévère à *P. aeruginosa* requiert une thérapie double, telle que nous l'avons vu dans ce chapitre. On peut donc imaginer un traitement avec une pénicilline ou une céphalosporine couvrant les *P. aeruginosa*, *S. aureus* et anaérobies. La pipéracilline/tazobactam peut être considérée en premier choix. D'autres possibilités seraient une combinaison ceftazidime/vancomycine ou un traitement de mérépénem ou d'imipénem/cilastatin. À ces médicaments on associera la tobramycine, habituellement en moyenne deux fois plus efficace (CMI en moyenne deux fois plus basse) contre le *P. aeruginosa* que la gentamicine. Calculs :

$$\text{CCL} = (140 - \text{âge}) / (\text{Créatinine} \times 0,011) = 62 ; 99 \text{ mL/min}$$

$$\text{IBW} = (50 + (2,3 \times (170/2,54 - 60))) = 65,94 \text{ kg}$$

$$\text{DW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{Masse} - \text{IBW}) = 71,56 \text{ kg}$$

$$\text{V (aminosides)} = 0,3 \times \text{DW} = 21,47 \text{ L}$$

$$\text{Kel (aminosides)} = 0,01 + 0,003 \times \text{CCL} = 0,199/\text{h}$$

$$\text{T}_{1/2} \text{ (aminosides)} = 0,693/\text{Kel} = 3,48 \text{ h}$$

$$\text{CL (aminosides)} = \text{Kel} \times \text{V} = 4,27 \text{ L/h}$$

Pipéracilline/tazobactam : 4 g/8 h (dose exprimée sous forme de pipéracilline)

Tobramycine : buts thérapeutiques assumant une CMI de 0,5 mg/L envers *P. aeruginosa* en attendant les résultats de la culture et de l'antibiogramme :

- Pic > 10 x CMI au site d'infection (os), donc > 8 mg/L dans le sérum

- Creux < 1 mg/L pour éviter la toxicité

- Creux en bas de la CMI (0,5 mg/L) pour un maximum de 4 à 6 heures

- AUC = 125

- Temps au-dessus de 2 mg/L pour un maximum de 12 heures pour éviter la toxicité

Dose et intervalle à administrer :

- Dose = CL x AUC = CL x (AUC x CMI) = $4,27 \times 125 \times 0,5 = 266,875 \text{ mg/jour}$

- Intervalle thérapeutique = 4 T_{1/2} entre pic (8) et creux (0,5), donc $4 \times 3,5 = 14$, donc 16 ou 18 heures. Si intervalle = 16 h, alors dose = $266,875 \times 16/24 = 177,9 \text{ mg}$ donc 180 mg/16 h

$$\text{C}_{\text{max}}(\text{ss}) = (k_0 \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times (t' - t)))) / (\text{Kel} \times \text{V} \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times (T - t'))))$$

Où t' est la durée de la perfusion d'aminosides, ici 0,5 h, et k₀ la vitesse de la perfusion, ici 360 mg/h

$$\text{C}_{\text{max}}(\text{ss}) = 360 \times (1 - \exp(-0,199 \times 0,5)) / (0,199 \times 21,47 \times (1 - \exp(-0,199 \times (16 - 0,5))))$$

$$\text{C}_{\text{max}}(\text{ss}) = 8,36 \text{ mg/L}$$

$$C_{min(ss)} = C_{max(ss)} \times \exp(-K_{el} \times (T-t')) = 8,36 \times \exp(-0,199 \times (16-0,5)) = 0,38 \text{ mg/L}$$

Temps en dessous de la CMI présumée (0,5 mg/L) :

$$T < 0,5 = (\ln(0,5) - \ln(C_{min(ss)}))/K_{el} = (\ln(0,5) - \ln(0,38))/0,199 = 1,38 \text{ h}$$

Temps au-dessus de 2 mg/L (p. ex. accumulation au niveau des cellules cochléo-vestibulaires de l'oreille et au niveau des cellules en brosse au niveau du rein) :

$$T > 2 = (\ln(C_{max}) - \ln(2))/K_{el} = (\ln(8,36) - \ln(2))/0,199 = 7,19 \text{ h}$$

$$AUC = AUC/CMI = (Dose/CL)/CMI = ((180 \times 24)/16)/4,27/0,5 = 126,5$$

Donc, le patient pourra être traité avec de la tobramycine 180 mg IV/16 heures et de la pipéracilline/tazobactam à raison de 4 g IV/8 heures (basé sur la dose de pipéracilline). Des dosages sériques de tobramycine pourront être demandés dès la première dose afin d'être sûr que la thérapie soit adéquate en termes d'efficacité et de minimisation de la toxicité. Si des changements s'avéraient nécessaires, ils pourraient dès lors avoir lieu à la deuxième dose plutôt que lorsque l'équilibre pharmacocinétique est atteint (typiquement après la troisième dose avec les aminosides).

Cas n° 2. Un patient hospitalisé aux soins intensifs reçoit une thérapie de 400 mg de tobramycine (perfusion de 30 min) pour une infection systémique sévère à *P. aeruginosa*.

Données démographiques et cliniques :

- âge = 40 ans ; taille = 180 cm ; masse = 74 kg ;
- température = 38,5 °C ; rythme cardiaque = 105 bpm ; rythme respiratoire = 24/min ; pression artérielle = 120/95 mmHg.

Données de laboratoire :

- leucocytes : $17\,000 \times 10^6/L$;
- BUN : 5 mmol/L ; créatinine : 95 $\mu\text{mol/L}$;
- électrolytes normaux ;
- 9 h tobramycine 10 mg/L (2 heures post-première dose) ;
- 15 h tobramycine 1,53 mg/L (8 heures post-première dose).

Résultat d'une culture sanguine et antibiogramme : *P. aeruginosa*

	CMI (mg/L)	KB
ciprofloxacine	0,5	S
ceftazidime	8	S
gentamicine	1	S
imipénem	2	S
pipéracilline	8	S
tobramycine	0,5	S

QUESTIONS

1. Le traitement est-il adéquat ?
2. Présenter les différents choix thérapeutiques en termes de médicaments par ordre du choix le plus raisonnable vers celui qui est le moins raisonnable.
3. Quelle thérapie suggérez-vous (dose, intervalle) ?

RÉPONSES

1. Non il n'est pas adéquat car un seul médicament est utilisé alors qu'une infection sévère à *P. aeruginosa* requiert l'utilisation de 2 médicaments différents ayant chacun une activité contre le pathogène.
2. Ce *P. aeruginosa* apparaît sensible à tous les médicaments pouvant possiblement être utilisés dans ce cas-ci. La gentamicine peut être considérée active mais la CMI est double de celle de la tobramycine. On privilégiera donc l'utilisation de cette dernière car il sera plus difficile de concevoir un régime adéquat avec cette CMI plus élevée, et l'augmentation des doses nécessaires viendra effacer les possibilités de bénéficier d'une thérapie moins dispendieuse. En association avec la tobramycine, on pourrait utiliser la ciprofloxacine, la ceftazidime, l'imipénem/cilastatine ou la pipéracilline. Les possibilités de développement de résistance en cours de thérapie sont telles que l'on devrait réserver l'utilisation de la ciprofloxacine pour plus tard lorsque l'infection sera devenue légère à modérée et que la thérapie pourra être remplacée par une voie orale plutôt qu'intraveineuse (« thérapie de relais »). Considérant les possibilités de résistance croisée, on privilégiera en ordre l'utilisation de la pipéracilline, suivie de la ceftazidime, et enfin comme dernier recours l'imipénem/cilastatine. Ceci parce que la résistance aux carbapénèmes entraîne généralement une diminution des canaux porins des bactéries gram-négatives, phénomène qui pourrait entraîner une résistance croisée avec la ceftazidime et la pipéracilline. L'utilisation de ceftazidime et de carbapénèmes entraîne quant à elle une augmentation de la sécrétion de β -lactamases de classe 1 par les *P. aeruginosa* résultant en une résistance à la pipéracilline et aux autres pénicillines anti-pseudomonas. Donc, il vaut mieux débuter un traitement par la pipéracilline, puis lorsqu'une résistance survient en cours de thérapie, on peut ensuite passer à la ceftazidime, puis si nécessaire à l'imipénem/cilastatine. Par ordre de préférence, les choix sont donc :
 - tobramycine + pipéracilline ;
 - tobramycine + ceftazidime ;
 - tobramycine + imipénem/cilastatine ;
 - tobramycine + ciprofloxacine.

3. Calculs :

$$\text{CCL} = (140 - \text{âge}) / (\text{Créatinine} \times 0,011) = 95,69 \text{ mL/min}$$

$$\text{IBW} = (50 + (2,3 \times (180/2,54 - 60))) = 74,99 \text{ kg}$$

$$\text{DW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{Masse} - \text{IBW}) = 74,59 \text{ kg}$$

Pipéracilline : 4 g/6 h

Tobramycine : le patient a reçu ici une première dose de tobramycine et des prélèvements sériques ont été obtenus dès la première journée. Il ne sert donc à rien ici de prédire quels seraient les paramètres PK de tobramycine chez ce patient à l'aide des nomogrammes car des concentrations sont disponibles et donc on peut calculer directement quels sont les paramètres PK probables chez ce patient.

$$\text{Kel} = (\ln(10) - \ln(1,53)) / (15 - 9) = 0,313/\text{h}$$

$$\text{T}_{1/2} = 0,693/\text{Kel} = 2,21 \text{ h}$$

$$\text{Cmax (extrapolée)} = [\text{C}] / \exp(-\text{Kel} \times t) = 10 / \exp(-0,313 \times 2) = 18,70 \text{ mg/L}$$

Cmin (extrapolée) = 0, car c'était la première dose administrée

$$\text{V} = \text{K}_0 \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times t')) / (\text{kel} \times (\text{Cmax} - \text{Cmin} \times \exp(-\text{Kel} \times t')))$$

$$\text{V} = 800 \times (1 - \exp(-0,313 \times 0,5)) / (0,313 \times (18,70 - 0))$$

$$\text{V} = 19,80 \text{ L}$$

$$\text{CL} = \text{Kel} \times \text{V} = 0,313 \times 19,80 = 6,20 \text{ L/h}$$

Tobramycine : buts thérapeutiques pour une CMI de 0,5 mg/L envers le *P. aeruginosa* :

- pic > 10 × CMI au site d'infection (sang), donc > 5 mg/L dans le sérum ;
- creux < 1 mg/L pour éviter la toxicité ;
- creux en bas de la CMI (0,5 mg/L) pour un maximum de 4 à 6 heures ;
- AUC = 125 ;
- temps au-dessus de 2 mg/L pour un maximum de 12 heures pour éviter la toxicité.

Avec 400 mg/24 h :

$$\begin{aligned} \text{Cmax(ss)} &= (\text{ko} \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times (t')))) / (\text{Kel} \times \text{V} \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times (T - t')))) \\ &= 800 \times (1 - \exp(-0,313 \times 0,5)) / (0,313 \times 19,8 \times (1 - \exp(-0,313 \times (24 - 0,5)))) \\ &= 18,71 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Cmin(ss)} &= \text{Cmax(ss)} \times \exp(-\text{Kel} \times (T - t')) \\ &= 18,71 \times \exp(-0,313 \times (24 - 0,5)) \\ &= 0,012 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Temps en dessous de la CMI présumée (0,5 mg/L) :

$$\begin{aligned} T < 0,5 &= (\ln(0,5) - \ln(\text{Cmin(ss)})) / \text{Kel} \\ &= (\ln(0,5) - \ln(0,012)) / 0,313 \\ &= 11,93 \text{ h} \end{aligned}$$

Temps au-dessus de 2 mg/L (accumulation au niveau des cellules cochléo-vestibulaires de l'oreille et au niveau des cellules en brosse au niveau du rein) :

$$\begin{aligned} T > 2 &= (\ln(\text{Cmax}) - \ln(2)) / \text{Kel} \\ &= (\ln(18,71) - \ln(2)) / 0,313 \\ &= 7,14 \text{ h} \end{aligned}$$

$$\text{AUC} = \text{AUC/CMI} = (\text{Dose/CL}) / \text{CMI} = (400/6,20) / 0,5 = \text{AUC} = 129,03$$

Le régime précédent est adéquat sur tous les critères sauf celui du temps en bas de la CMI.

Avec 200 mg/12 h :

$$\begin{aligned} \text{Cmax(ss)} &= (\text{ko} \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times (t')))) / (\text{Kel} \times \text{V} \times (1 - \exp(-\text{Kel} \times (T - t')))) \\ &= 400 \times (1 - \exp(-0,313 \times 0,5)) / (0,313 \times 19,8 \times (1 - \exp(-0,313 \times (12 - 0,5)))) \\ &= 9,61 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Cmin(ss)} &= \text{Cmax(ss)} \times \exp(-\text{Kel} \times (T - t')) \\ &= 9,61 \times \exp(-0,313 \times (12 - 0,5)) \\ &= 0,26 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Temps en dessous de la CMI présumée (0,5 mg/L) :

$$\begin{aligned} T < 0,5 &= (\ln(0,5) - \ln(\text{Cmin(ss)})) / \text{Kel} \\ &= (\ln(0,5) - \ln(0,26)) / 0,313 \\ &= 2,05 \text{ h} \end{aligned}$$

Temps au-dessus de 2 mg/L (accumulation au niveau des cellules cochléo-vestibulaires de l'oreille et au niveau des cellules en brosse au niveau du rein) :

$$\begin{aligned} T > 2 &= (\ln(\text{Cmax}) - \ln(2)) / \text{Kel} \\ &= (\ln(9,61) - \ln(2)) / 0,313 \\ &= 5,02 \text{ h} \end{aligned}$$

$$\text{AUC} = \text{AUC/CMI} = (\text{Dose/CL}) / \text{CMI} = ((400/6,20) / 0,5) = 129,03$$

Donc, le patient pourra être traité avec de la tobramycine 120 mg IV/12 heures et de la pipéracilline/tazobactam à raison de 4 g IV/8 heures (basé sur la dose de pipéracilline). Des dosages sériques de tobramycine pourront être demandés dès la prochaine dose afin d'être sûr que la thérapie soit adéquate en termes d'efficacité et de minimisation de la toxicité. Si des changements s'avéraient encore être nécessaires, ils pourraient avoir lieu à la dose subséquente plutôt que lorsque l'équilibre pharmacocinétique est atteint.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AECHSLIMANN J.R., HERSHBERGER E., RYBAK M.J. — Activity of LY333328 (LY), an investigational glycopeptide, against three strains of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) in an in vitro pharmacodynamic infection model. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 1998. Abstract 1160.
- ANDERSON E.L., GRAMLING P.K., VESTAL P.R., FARRAR W.E. Jr. — Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin or gentamicin alone and combined with carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1975, 8, 300-304.

- ANDES D. — In vivo pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, 1179-1186.

- AKINS R.L., RYBAK M.J. — Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45, 454-459.

- BALOWS A., HAUSLER Jr. W.J., HERRMANN K.L., ISENBURG H.D., SHADOMY H.J. Eds. — *Manual of clinical microbiology*. 5th edition, American Society for Microbiology, Washington, 1991.
- BARRIERE S.L. — Monotherapy versus combination antimicrobial therapy : a review. *Pharmacotherapy*, 1991 ; 11 (2 pt. 2), 64S-71S.
- BAYER A.S., EISENSTADT R., MORRISON J. — Enhanced *in vitro* bactericidal activity of amikacin or gentamicin combined with three new extended-spectrum cephalosporins against cephalothin-resistant members of the family *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, 25, 725-728.
- BONNET R. — Growing group of extended-spectrum β -lactamases : The CTX-M enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 1-14.
- BUGG T.D.H., WRIGHT G.D., DUTKA-MALEN S. *et al.* — Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147 : biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA. *Biochemistry*, 1991, 30, 10408-10415.
- CARRIZOSA J., LEVISON M.E. — Minimal concentrations of aminoglycoside that can synergize with penicillin in enterococcal endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1981, 20, 405-409.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION — National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000. *Am. J. Infect. Control.*, 2000, 28, 429-448.
- CRAIG W.A., EBERT S.C. — Protein binding and its significance in antibacterial therapy. *Inf. Dis. Clin. NA*, 1989, 3, 407-414.
- DANZIGER L.H., PENDLAND S.L. — Bacterial resistance to β -lactam antibiotics. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1995, 52 (suppl. 2), S3-S8.
- DRUSANO G.L. — Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 289-297.
- DUCHARME M.P., SLAUGHTER R.L., EDWARDS D.J. — Vancomycin pharmacokinetics in a patient population : effect of age, gender and body weight. *Ther. Drug. Monit.*, 1994, 16, 513-518.
- DUDLEY M.N., BLASER J., GILBERT D., MAYER K.H., ZINNER S.H. — Combination therapy with ciprofloxacin plus azlocillin against *Pseudomonas aeruginosa* : effect of simultaneous versus staggered administration in an *in vitro* model of infection. *J. Inf. Dis.*, 1991, 164, 499-506.
- ELIOPOULOS G.M. — Synergism and antagonism. *Inf. Dis. Clin. NA*, 1989, 3, 399-406.
- ELIOPOULOS G.M. — Vancomycin-resistant enterococci. *Inf. Dis. Clin. NA*, 1997, 11, 851-865.
- FONTAINE J. Ed. — *Éléments de microbiologie*. Éditions HRW Ltée, Montréal, 1982, 270-271.
- GLEW R.H., PAVUK R.A. — Early synergistic interactions between amikacin and six β -lactam antibiotics against multiply resistant members of the family *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, 26, 378-381.
- GIAMARELLOU H. — Aminoglycosides plus β -lactams against Gram negative organisms : evaluation of *in vitro* synergy and chemical interactions. *Am. J. Med.*, 1986, 80 (suppl. 6B), 126-137.
- GOLDMANN D.A., HUSKINS W.C. — Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria : a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24 (suppl. 1), S329-S345.
- HARBARTH S., COSGROVE S., CARMELI Y., — Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Ant. Agents and Chemother.*, 2002, 46, 1619-1628.
- HILF M., YU V.L., SHARP J.A., ZURAVLEFF J.J., KORVICK J.A., MUDER R.R. — Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am. J. Med.*, 1989, 87, 540-546.
- HOLLANDER J.G., MOUTON J.W., GOOR M.L., VLEGGAAR F.P., VERBRUGH H.A. — Alteration of postantibiotic effect during one dosing interval of tobramycin, simulated in an *in vitro* pharmacokinetic model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40, 784-786.
- HYATT J.M., MCKINNON P.S., ZIMMER G.S., SCHENTAG J.J. — The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome : focus on antibacterial agents. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 28 (2), 143-160.
- JACOBS M.R., BAJAKSOZIAN S., APPELBAUM P.C., BOLMSTROM A. — Evaluation of the E-test for susceptibility testing of *Pneumococci*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 15, 473-478.
- INSTITUTE OF MEDICINE. — *Human health risks with the subtherapeutic use of penicillin or tetracyclines in animal feed*. National Academy Press, Washington, DC, 1989.
- JACOBY G.A. — Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino- β -lactams. *Inf. Dis. Clin. NA*, 1997, 11, 875-887.
- JAWETZ E., GUNNISON J.B., SPECK R.S., COLEMAN V.R. — Studies on antibiotic synergism and antagonism. The interference of chloramphenicol with the action of penicillin. *Arch. Intern. Med.*, 1951, 87, 349-359.
- KARLOWSKY J.A., ZHANEL G.G., DAVIDSON R.J., HOBAN D.J. — Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33, 937-947.
- KING A., PHILLIPS I. — The *in vitro* activity of daptomycin against 514 Gram-positive aerobic clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, 48, 219-223.
- KLASTERSKY J., VAN DER AUWERA P. — Cephalosporins, vancomycin, aminoglycosides and other drugs, especially in combination, for the treatment of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1986, 17 (suppl. A), 19-24.
- KRAUSE R.M. — Dynamics of emergence. *J. Inf. Dis.*, 1994, 170, 265-271.
- KUNIN C.M. — Problems in antibiotic usage. In : Mandell G.L., Douglas R.G. Jr., Bennett J.E., eds, *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd edition, Churchill Livingstone, New York, 1990, 427-434.
- LEVINSON M.E., BUSH L.M. — Pharmacodynamics of antimicrobial agents : bactericidal and postantibiotic effects. *Inf. Dis. Clin. NA*, 1989, 3, 415-421.
- LOMOVSKAYA O., ZGURSKAYA H.I., TOTROV M., WATKINS W.J. — Waltzing transporters and 'the dance macabre' between humans and bacteria. *Nature Rev. Drug Discov.*, 2007, 6, 56-65.
- MAGGIOLO F., CAPRA R., BOTTURA P., MORONI M. *et al.* — *In vitro* bactericidal effect of moxifloxacin, alone and in combination against vancomycin-resistant enterococci. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 1998. Abstract 1184.
- MATSUMOTO J.Y., WILSON W.R., WRIGHT A.J., GERACI J.E. — Washington II JA. Synergy of penicillin and decreasing concentrations of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1980, 18, 944-947.

- McGRATH B.J., MARCHBANKS C.R., GILBERT D., DUDLEY M.N. — *In vitro* postantibiotic effect following repeated exposure to imipénem, temafloxacin, and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37, 1723-1725.
- McGRATH B.J., KANG S.L., KAAZ G.W., RYBAK M.J. — Bactericidal activities of teicoplanin, vancomycin, and gentamicin alone and in combination against *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* pharmacodynamic model of endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, 38, 2034-2040.
- MOELLERING Jr. R.C., WEINBERG A.N. — Studies on antibiotic synergism against enterococci : Effect of various antibiotics on the uptake of ¹⁴C-labeled streptomycin by enterococci. *J. Clin. Invest.*, 1971a, 50, 2580-2584.
- MOELLERING Jr. R.C., WENNERSTEN C., WEINBERG A.N. — Studies on antibiotic synergism against enterococci : Bacteriologic studies. *J. Lab. Clin. Med.*, 1971b, 77, 821-828.
- MOELLERING Jr. R.C., WENNERSTEN C., WEINBERG A.N. — Synergy of penicillin and gentamicin against enterococci. *J. Inf. Dis.*, 1971c, 124 (suppl.), S207-S209.
- MOORE R.D., LIETMAN P.S., SMITH C.R. — Clinical response to aminoglycoside therapy : importance of the ratio of the peak concentration to minimum inhibitory concentration. *J. Infect. Dis.*, 1987, 155, 93-98.
- MOREIRA B., BOYLE-VAVRA S., DEJONGE B.L.M., DAUM R.S. — Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 1788-1793.
- NEU H.C. — Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, 10, 255-261.
- OLSSON R.A., KIRBY J.-C., ROMANSKY M.J. — Pneumococcal meningitis in the adult. Clinical, therapeutic, and prognostic aspects in forty-three patients. *Ann. Intern. Med.*, 1961, 55, 545-549.
- OSANO E., ARAKAWA Y., WACHAROTAYANKUN R. *et al.* — Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipénem resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, 38, 71-78.
- PATERSON D.L., BONOMO R.A. — Extended-spectrum B-lactamases : A clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005, 18, 657-686.
- PECHÈRE J.-C., MARCHOU B., MICHEA-HAMZEHPOUR M., AUCKENTHALER R. — Emergence of resistance after therapy with antibiotics used alone or combined in a murine model. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1986, 17 (suppl. A), 11-18.
- PIPER K.E., ROUSE M.S., PATEL R., WILSON W.R., STECKELBERG J.M. — *In vitro* activity of linezolid against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant pneumococci. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 1998. Abstract 1181.
- RYBAK M.J., McGRATH B.J. — Combination antimicrobial therapy for bacterial infections : guidelines for the clinician. *Drugs*, 1996, 52, 390-405.
- RYBAK M.J., HERSHBERGER E., MOLDOVAN T. — *Comparative in vitro activity of daptomycin versus vancomycin, linezolid, and synergid against methicillin-resistant and susceptible staphylococci, vancomycin-intermediate susceptible Staphylococcus aureus (VISA) and vancomycin-SUSCE*. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 1998. Abstract 1163.
- SHEINER L., BENET L.Z. — *In : The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman & Gilman. 8th edition, McGraw Hill, 1991.
- SUN H., MADERAZO E.G., KRUSELL A.R. — Serum protein-binding characteristics of vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37, 1132-1136.
- WATANAKUNAKORN C., GLOTZBECKER C. — Enhancement of the effects of anti-staphylococcal antibiotics by aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974, 6, 802-806.
- WEHRLE P.F., MATHIES A.W., LEEDOM J.M., IVLER D. — Bacterial meningitis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1967, 145, 488-498.
- WEINSTEIN M.P., STRATTON C.W., ACKLEY H.B. *et al.* — Multi-center collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis. *Am. J. Med.*, 1985, 78, 262-269.
- WILSON S.G., SANDERS C.C. — Selection and characterization of strains of *Staphylococcus aureus* displaying unusual resistance to aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1976, 10, 519-525.
- WILSON W.R., KARCHMER A.W., DAJANI A.S. *et al.* — Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA*, 1995, 274, 1706-1713.
- WOODS G.L. — *In vitro* testing of antimicrobial agents. *Inf. Dis. Clin. NA*, 1995, 9, 463-481.
- WRIGHT A.J., WILSON W.R., MATSUMOTO J.Y., WASHINGTON J.A., GERACI J.E. — Influence of gentamicin dose size on the efficacies of combinations of gentamicin and penicillin in experimental streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1982, 22, 972-975.
- WISE R., ANDREWS J.M., ASHBY J.P. — Activity of daptomycin against Gram-positive pathogens : a comparison with other agents and the determination of a tentative breakpoint. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, 48, 563-567.
- ZINNER S.H., BLASER J. — *In vitro* studies of antibiotic combinations with special emphasis on the evaluation of newly developed methods. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1986, 17 (suppl. A), 1-5.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	960
Physiopathologie	960
Classification	960
Diagnostic	960
Étiologie	960
Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires	960
Médicaments utilisables	961
Fluoroquinolones	961
Association triméthoprim-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)	961
Fosfomycine	961
Nitrofurantoïne	961
Amoxicilline	962
Céphalosporines	962
Aminosides	962
Vancomycine	962
Stratégie thérapeutique	962
Urétrites	962
Cystites (en dehors de la grossesse)	962
Pyélonéphrites chez la femme (en dehors de la grossesse)	963
Prostatites infectieuses	963
Bactériurie asymptomatique	964
Stratégie thérapeutique chez la femme enceinte	964
Bactériurie asymptomatique ou cystite non compliquée	964
Stratégie thérapeutique périopératoire en chirurgie urologique	964
Stratégie thérapeutique chez la personne âgée	965
Stratégie thérapeutique chez l'enfant et le nouveau-né	965
Optimisation thérapeutique	965
CE QU'IL FAUT RETENIR	966
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	967
Références bibliographiques	969

46

Traitement des infections urinaires bactériennes

Chapitre révisé pour cette édition par :

Cécile Raignoux

Pharmacien assistant, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Robert Farinotti

Praticien hospitalier, pharmacien, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris; professeur, pharmacie clinique, faculté de pharmacie, Paris-XI, Châtenay-Malabry, France

Chapitre initialement rédigé par :

Robert Farinotti

François Gimenez[†]

Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris; professeur, pharmacie clinique, faculté de pharmacie, Paris-XI, Châtenay-Malabry, France

Anne-Claude Crémieux

Médecin, hôpital Bichat-Claude-Bernard, médecine interne, Paris; maître de conférences, faculté Bichat, Paris, France

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

L'urine est physiologiquement stérile grâce à des moyens de défense contre l'infection : le pH, la concentration en urée, l'osmolalité et la concentration en ammoniacale. Le flux urinaire régulier est également un moyen de défense. L'agression d'un ou plusieurs tissus de la sphère urinaire par des micro-organismes provoque une infection urinaire.

L'infection urinaire est définie par la présence d'un nombre significatif de germes dans les urines (bactériurie) associée à des signes fonctionnels urinaires tels que des brûlures mictionnelles, une pollakiurie (mictions anormalement fréquentes et peu abondantes), une impériosité des besoins mictionnels, etc.

Classification

Elle se fait selon la localisation de l'infection :

- **cystite** : c'est une infection de la vessie qui associe de façon variable les symptômes suivants : pollakiurie, impériosité, douleurs mictionnelles, pesanteur lombaire et/ou pelvienne. L'urine peut être trouble (pyurique, dite « cystite vraie ») ou sans pyurie (« cystite à urines claires »). Il faut distinguer les cystites simples et les cystites compliquées. Les cystites simples concernent typiquement les femmes jeunes, sans terrain particulier. Le risque de pyélonéphrite aiguë ascendante est minime contrairement aux cystites compliquées ; ces dernières étant caractérisées par l'existence d'une complication ou d'un facteur de complication : anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire ou terrain particulier (enfant, sujet âgé, femme enceinte) ou pathologique (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, transplantation rénale) ;
- **pyélonéphrite** [du grec *pyelos* (cavité, bassin), *nephros* (rein) et *ite* (inflammation)] : en France, elle désigne l'association d'une néphrite interstitielle microbienne, d'une inflammation du bassin et d'une infection urinaire.

NB : ce terme peut prêter à confusion car les Anglo-Saxons utilisent le terme de *pyelonephritis* pour désigner « l'ensemble des inflammations de l'interstitium rénal, qu'elles soient d'origine microbienne ou non » (*Dictionnaire de médecine*, Flammarion).

La fièvre et les douleurs lombaires sont fréquentes alors que les signes fonctionnels urinaires le sont moins ;

- **prostatite** : c'est une inflammation aiguë ou chronique de la prostate. Le terme de « prostatite infectieuse » devrait être employé pour désigner les prostatites d'origine microbienne. Le volume prostatique est augmenté et les signes fonctionnels urinaires sont accompagnés de douleurs locales indépendantes de la miction.

Diagnostic

Il repose sur la symptomatologie et sur l'examen des urines qui impose un protocole de prélèvement parfaitement rigoureux. Les conditions suivantes doivent être respectées :

- urine du matin (sans sondage) ;
- recueil après toilette et désinfection par un antiseptique du méat urétral ;
- recueil des urines de milieu de jet seulement ;
- examen rapide des urines (< 20 min) ou conservation la plus courte possible à + 4 °C.

L'infection des voies urinaires peut être affirmée en cas de bactériurie supérieure ou égale à 10^5 UFC/mL (100 000 germes/mL), associée à une leucocyturie ($> 10^4$ éléments/mL). C'est la bactériurie qui prédomine, l'hyperleucocyturie pouvant faire défaut dans certaines infections urinaires. Une hématurie est parfois associée, toutefois elle ne constitue pas un facteur de gravité.

L'examen des urines est réalisé en premier lieu grâce à une bandelette urinaire dont le seuil de détection de la leucocyturie est de 10^4 /mL et celui de la bactériurie est de 10^5 UFC/mL.

L'examen cytotactériologique des urines (ECBU) permet de quantifier la bactériurie et de réaliser un antibiogramme. Il se pratique quand le résultat de la bandelette est douteux (la valeur prédictive positive n'étant que de 30 à 60 %) et systématiquement lors des cystites compliquées, pyélonéphrites et infections nosocomiales (y compris les infections urinaires sur sonde).

Étiologie

Les germes responsables sont surtout bactériens, parfois fongiques. *Escherichia coli* représente environ 80 % des germes responsables des infections urinaires. D'autres bacilles à Gram négatif peuvent également être en cause (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*). Les staphylocoques (*Staphylococcus saprophyticus*) sont plus rarement en cause.

Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires

Le sexe. — Les infections urinaires sont beaucoup plus fréquentes chez la femme. Cela s'explique par le fait qu'elle présente un urètre court, sujet à des polytraumatismes (coût) et que les glandes périurétrales n'ont pas d'activité antibactérienne (contrairement au liquide prostatique). De plus, les urines de la femme présentent une osmolalité plus faible que chez l'homme, ainsi qu'un pH plus élevé, en particulier durant la grossesse.

Chez l'homme, les infections urinaires sont rares. Quand elles surviennent, le risque d'invasion de la prostate et des reins est important. En cas d'infections répétées, la présence d'une prostatite bactérienne chronique doit toujours être suspectée.

L'âge. — Chez la femme, la fréquence des infections urinaires augmente avec l'âge, principalement après la puberté en raison de l'activité sexuelle et culmine vers 60 ans. Chez l'homme, les infections urinaires apparaissent et leur nombre augmente au-delà de 50 ans, en raison des troubles prostatiques fréquemment observés.

La grossesse. — Quatre à dix pour cent des femmes enceintes développent une infection urinaire, le plus souvent sous forme de pyélonéphrite.

Le diabète. — Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les diabétiques présentant des troubles mictionnels dus à la neuropathie diabétique.

Les obstacles sur les voies urinaires. — Ils peuvent être de causes diverses : malformations chez l'enfant, obstacles secondaires à certaines pathologies [vessie neurologique (stagnation d'urines), lithiases urinaires, tumeurs, inflammations, etc.].

Les sondages. — Le taux d'infections urinaires est nettement augmenté à l'hôpital, en particulier en cas de cathétérisme urétral.

MÉDICAMENTS UTILISABLES

Le présent paragraphe présente les propriétés des seuls antibiotiques utilisés dans le cadre du traitement des infections urinaires.

L'antibiothérapie est empirique, basée sur la connaissance de l'écologie bactérienne des infections urinaires. Les antibiotiques utilisés ciblent donc particulièrement les bacilles à Gram négatif.

Le traitement doit être débuté sans attendre les résultats de l'ECBU avec un antibiotique à large spectre puis réévalué en fonction de l'antibiogramme en choisissant un antibiotique au spectre étroit si possible afin de limiter le risque d'émergence de résistances bactériennes. De même, l'usage trop systématique d'une même classe d'antibiotiques doit être évité car cela induit une pression de sélection conduisant à des modifications de l'écologie bactérienne.

Fluoroquinolones

Quand les fluoroquinolones sont apparues sur le marché, elles étaient actives sur l'ensemble des germes responsables des infections urinaires. L'utilisation exponentielle de ces antibiotiques, dont la pression de sélection est pourtant connue, fait que des germes tels que *Pseudomonas aeruginosa*, les staphylocoques méticillino-résistants et même *E. Coli* montrent des taux de résistance de plus en plus importants (1-85, > 50 et 5-10 % respectivement). Les quinolones présentent une bonne diffusion dans la plupart des tissus, en particulier dans le tissu prostatique. Les quinolones de première génération (l'acide pipémidique *Pipram fort* est le seul commercialisé en France) conservent une efficacité dans le traitement des cystites simples communautaires. Les fluoroquinolones les plus prescrites sont la norfloxacine, la ciprofloxacine et l'ofloxacine.

L'activité des quinolones au niveau urinaire est réduite par l'administration concomitante d'acidifiants urinaires. Elle est augmentée en cas de co-administration d'alcalinisants urinaires.

Association triméthoprim-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)

Les sulfamides ont été utilisés dans le traitement des infections urinaires. Ce ne sont plus de bons agents dans ce type de traitement car la majorité des germes responsables des infections urinaires sont maintenant résistants. Toutefois, l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole est souvent efficace dans le traitement d'infections urinaires même si l'agent bactérien en cause est résistant au sulfaméthoxazole. Après un traitement par cotrimoxazole, environ 60 % du triméthoprim et 25 à 50 % du sulfaméthoxazole sont retrouvés dans les urines. Il peut être utilisé dans le traitement des infections urinaires communautaires de l'enfant (contre-indiqué avant l'âge de 1 mois).

Fosfomycine

La fosfomycine est commercialisée sous deux formes :

- le sel disodique (*Fosfocine*) qui est réservé aux infections sévères, en usage hospitalier, en particulier ostéo-articulaires, méningo-encéphaliques et pulmonaires. Il peut être prescrit dans les infections à staphylocoques résistants et dans ce cas, il doit l'être en association ;
- la fosfomycine trométamol (*Monuril, Uridoz*) qui est utilisée dans le traitement de la cystite non compliquée en une dose unique. Elle présente un spectre large comprenant les germes habituellement en cause dans les infections urinaires. Elle est éliminée sous forme active dans les urines. Les concentrations maximales y sont atteintes en 2 à 4 heures et des concentrations actives sont retrouvées pendant 36 à 48 heures.

Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne (*Furadantine, Furadoïne, Micodoïne*) est un composé synthétique présentant un spectre adapté aux infections urinaires. La sensibilité de ces germes semble se maintenir dans le temps et être une bonne alternative aux fluoroquinolones dans le traitement des cystites non compliquées (Honderlick, 2006).

Environ 40 % de la dose absorbée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée active. Aux doses thérapeutiques, les concentrations urinaires maximales sont de 50 à 150 µg/mL durant les trois premières heures.

Deux facteurs sont susceptibles de diminuer l'activité de la nitrofurantoïne :

- des urines alcalines : l'activité de la nitrofurantoïne est optimale à pH plutôt acide. L'alcalinisation des urines doit donc être évitée en cas de traitement par ce produit ;
- l'insuffisance rénale : le taux d'excrétion urinaire est proportionnel à la clairance de la créatinine. L'efficacité de la nitrofurantoïne peut donc être réduite en cas d'insuffisance glomérulaire.

Il est recommandé de ne pas l'utiliser de façon prolongée du fait de la survenue d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques (Afssaps, 2006).

Amoxicilline

Bien que la majorité des germes habituellement rencontrés dans les infections urinaires ait été sensible à l'amoxicilline, de nombreuses résistances sont apparues. L'association d'acide clavulanique, inhibiteur des β -lactamases à l'amoxicilline étend le spectre d'action. Toutefois, de 30 à 50 % des *Escherichia coli*, la majorité des souches de *Proteus* et la quasi-totalité des *Enterobacter* sont maintenant résistants. C'est pourquoi, l'amoxicilline, seule ou en association avec l'acide clavulanique, ne doit plus être utilisée en première intention dans les infections urinaires. Non contre-indiquée au cours de la grossesse, l'amoxicilline représente une alternative pour les cystites chez la femme enceinte, ainsi que dans les pyélonéphrites en relais des céphalosporines en fonction de l'antibiogramme.

La quasi-totalité de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines.

Céphalosporines

À l'exception de la céfalotine et du céfotaxime (qui subissent un léger métabolisme), les autres céphalosporines sont éliminées sans métabolisme au niveau urinaire.

Les céphalosporines orales peuvent être une alternative chez la femme enceinte. Dans les pyélonéphrites elles sont utilisées par voie IV, en association avec un aminoside dans les infections compliquées et/ou nosocomiales.

Aminosides

Les aminosides ou aminoglycosides sont des antibiotiques efficaces principalement sur les bacilles à Gram négatif. Ils sont en général inefficaces sur les germes anaérobies et efficaces en association sur les germes à Gram positif. La sensibilité des différents germes retrouvés dans les infections urinaires est variable selon les aminosides. La gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine ont des activités voisines sur *Escherichia coli* et *Klebsiella*. L'amikacine présente une meilleure efficacité sur certains bacilles à Gram négatif (*Pseudomonas*, certaines entérobactéries résistantes aux autres aminosides). Les aminosides sont excrétés pratiquement entièrement par filtration glomérulaire. Une grande partie de la dose administrée par voie parentérale est retrouvée dans les urines sous forme inchangée. Des concentrations de l'ordre de 50 à 200 $\mu\text{g/mL}$ sont retrouvées inchangées dans les urines aux doses utilisées en thérapeutique. De faibles concentrations d'aminoside peuvent encore être détectées dans les urines 10 à 20 jours après arrêt d'un traitement par les aminosides. Du fait de leur toxicité et de leur administration uniquement parentérale, les aminosides ne sont utilisés qu'en début de traitement d'infections urinaires compliquées, en association à une fluoroquinolone ou à une céphalosporine de troisième génération.

Vancomycine

Elle trouve sa place dans les infections à staphylocoques méticillino-résistants. Après administration IV, la vancomycine n'est pas métabolisée et environ 90 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme active, dont environ 75 % dans les 24 premières heures.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

URÉTRITES

Ce sont des maladies sexuellement transmissibles causées le plus fréquemment par des germes de type *Neisseria gonorrhæae* et *Chlamydia trachomatis*. Du fait de sa simplicité et de son efficacité, le traitement « minute » est la méthode de choix.

Le traitement anti-gonococcique de première intention est la ceftriaxone (250 à 500 mg en 1 seule injection). Le céfixime (400 mg en monodose *per os*) est utilisable mais en seconde intention car son niveau de bactéricidie est moins élevé. En cas de contre-indication aux β -lactamines, une injection IM de spectinomycine (2 g) peut être proposée. La ciprofloxacine ne doit plus être utilisée qu'au vu d'un antibiogramme car les résistances se sont fortement accrues au cours de ces dernières années.

Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur *Chlamydia trachomatis*. Aussi, du fait de fréquentes co-infections, il est recommandé d'y associer un traitement anti-*Chlamydia* : azithromycine en monodose ou doxycycline *per os* (200 mg/jour en 2 prises) pendant 7 jours (Afssaps, 2006).

CYSTITES (EN DEHORS DE LA GROSSESSE)

► Cystites non compliquées

Trois durées de traitement peuvent être envisagées :

- **un traitement « minute » : administration d'une dose unique :** ce protocole présente l'avantage d'une meilleure compliance au traitement, d'une survenue réduite d'effets indésirables et d'un coût réduit. Les fluoroquinolones, le cotrimoxazole et la fosfomycine-trométamol sont utilisables en monoprise ;
- **un traitement de 3 jours :** ce schéma thérapeutique présente le meilleur coût/bénéfice dans le traitement des cystites non compliquées. Globalement, il présente avec la majorité des antibiotiques une efficacité comparable au schéma d'une semaine avec une meilleure observance et tolérance ;
- **un traitement sur 7 jours :** les β -lactamines n'étant pas efficaces en traitement court sont prescrites pour une durée de 7 jours.

Les schémas thérapeutiques suivants peuvent être utilisés :

- **les quinolones :**
 - norfloxacine 800 mg en 2 prises/j pendant 3 jours,
 - péfloxacin 800 mg en 1 prise,

- ofloxacin 400 mg en 1 prise ou 200 mg 2 fois/jour pendant 3 jours,
- ciprofloxacine 500 mg en 1 prise ou 250 mg 2 fois/jour pendant 3 jours,
- acide pipémidique 400 mg 2 fois/jour pendant 7 jours,
- loméfloxacin 400 mg/j pendant 3 jours ;
- **le cotrimoxazole** : 2,4 g de sulfaméthoxazole + 0,64 g de triméthoprime en 1 prise (3 cp. *Bactrim Forte*) ;
- **la fosfomycine-trométamol** : 3 g en 1 prise ;
- **la nitrofurantoïne** : 50 à 100 mg 3 fois/jour pendant 7 jours ;
- **l'association amoxicilline-acide clavulanique** : 1 g 3 fois/jour pendant 7 jours ;
- **les céphalosporines orales** (par exemple céfixime 200 mg 2 fois/jour) pendant 7 jours.

► Cystites compliquées

Le risque de rechute ou d'évolution en pyélonéphrite étant élevé, une antibiothérapie longue (7 à 10 jours) est nécessaire. Les antibiotiques sont les mêmes que pour le traitement de la cystite simple mais le traitement doit être réévalué en fonction de l'antibiogramme en raison du risque particulier d'antibiorésistance.

► Cystites non compliquées récidivantes

Les cystites sont considérées comme récidivantes à partir de 4 infections par an. Environ 20 % des femmes présentant un épisode initial de cystite vont récidiver. Les causes de récurrence sont très variées : mictions rares, ménopause, méthodes contraceptives (diaphragme, spermicide), etc. Des mesures d'hygiène doivent être prises : diurèse abondante, miction postcoïtale, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal. Des études ont montré que la consommation régulière de jus de canneberge diminue significativement le nombre d'infections urinaires (Bruyère, 2006).

Trois attitudes thérapeutiques peuvent être adoptées :

- **un traitement monodose ou sur 3 jours à chaque récurrence** (cf. schémas thérapeutiques de la cystite simple). Le diagnostic biologique est inutile à chaque récurrence car c'est généralement le même germe qui est impliqué ;
- **une prophylaxie postcoïtale** à base de cotrimoxazole ou de nitrofurantoïne ;
- **une prophylaxie continue** qui peut être appliquée tous les jours (nitrofurantoïne 50 à 100 mg/j), 3 fois par semaine (norfloxacine 200 mg ; cotrimoxazole 800 mg) ou 1 fois par semaine (ofloxacin 400 mg). Une durée de 6 à 12 mois peut être recommandée, toutefois le risque de récurrence à l'arrêt est important.

Cas particulier des infections urinaires postménopause : les infections sont, dans ce cas, plus fréquentes du fait de la diminution du taux d'œstrogènes modifiant la flore intravaginale. Il est recommandé chez ces patientes une antibioprophylaxie à base de cotrimoxazole ou d'une fluoroquinolone (monodose ou tous les 2 jours) associée à un traitement local par une crème à base d'œstrogène (type *Trophicrème* : estriol).

PYÉLONÉPHRITES CHEZ LA FEMME (EN DEHORS DE LA GROSSESSE)

Le traitement dépend du germe en cause et de sa résistance aux antibiotiques. Les germes contractés à l'hôpital seront plus résistants que ceux acquis en milieu communautaire.

► Pyélonéphrites non compliquées acquises en milieu communautaire

Le germe responsable est le plus souvent *Escherichia coli* (80 %). Des germes en général peu résistants comme *Proteus* ou *Klebsiella* peuvent aussi être impliqués.

Le traitement se fait par voie orale dans les formes de gravité modérée et par voie injectable, en hospitalisation, pour les formes sévères ou avec sepsis avec relais *per os* pour une durée de 14 jours :

– en dehors des pyélonéphrites à entérocoques :

- une fluoroquinolone par voie orale ; le plus souvent ofloxacin (200 mg 2 à 3 fois/jour) ou ciprofloxacine (500 à 750 mg 2 fois/jour),
- ou
- une céphalosporine ; de type ceftriaxone (1 à 2 g/jour) ou céfotaxime (1 g 3 fois/jour) ;

– en cas de pyélonéphrite à entérocoques : association de type amoxicilline/aminoside.

► Pyélonéphrites compliquées acquises en milieu communautaire

Le traitement comprend :

- dans un premier temps, une association de type : aminoside/fluoroquinolone (ofloxacin, ciprofloxacine ou péfloxacin) ou aminoside/céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone, céfotaxime). Ce traitement sera poursuivi pendant 3 à 4 jours. En cas d'insuffisance rénale sévère, les aminosides sont contre-indiqués et peuvent être remplacés par l'aztréonam ;
- un relais par voie orale en fonction de l'antibiogramme. Le traitement dure au moins 21 jours.

► Pyélonéphrites nosocomiales

Les germes responsables sont souvent multirésistants, de type *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique), staphylocoque ou entérocoque. Le traitement de première intention est, par voie injectable : céphalosporine de 3^e génération ou fluoroquinolone et addition d'un aminoside en fonction de la sévérité de l'infection. Le traitement est réévalué en fonction de l'antibiogramme et le relais *per os* est effectué dès que possible (SPILF, 2003).

PROSTATITES INFECTIEUSES

De par leur pharmacocinétique et distribution dans le tissu prostatique, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole constituent le traitement de choix des prostatites. Les β -lactamines diffusent faiblement dans le tissu prostatique. Les fluoroquinolones sont en général efficaces dans le traitement des prostatites aiguës et chroniques causées par *Escherichia coli* et la majorité des autres entérobactéries. Toute-

fois, dans le cas des prostatites à *Pseudomonas aeruginosa* ou entérocoque, un taux important de récurrences est à craindre.

► Prostatites communautaires

Si elles sont simples, le traitement fera appel à une fluoroquinolone ou au cotrimoxazole par voie orale et pendant une durée de 3 à 6 semaines pour les prostatites aiguës et jusqu'à 4 ou 12 semaines pour les prostatites chroniques.

En cas de prostatites communautaires compliquées, le traitement devra faire appel à une association fluoroquinolone/aminoside ou, éventuellement, céphalosporine de troisième génération/aminoside par voie IV jusqu'à obtention de l'apyrexie. Le relais sera ensuite pris par voie orale par une fluoroquinolone ou le cotrimoxazole pendant une durée de 4 à 6 semaines.

► Prostatites nosocomiales

Les prostatites contractées à l'hôpital sont en général causées par des germes souvent multirésistants de type *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries et parfois staphylocoque.

Le traitement des formes aiguës dépend des germes habituellement rencontrés dans le service et fait appel le plus souvent à une association céphalosporine de troisième génération/aminoside, modifiée par la suite en fonction des résultats bactériologiques. L'addition de la vancomycine doit être envisagée en cas de prostatite à staphylocoque méticillino-résistant.

BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE

La recherche et le traitement d'une bactériurie asymptomatique (seuil de significativité 10^5 germes/mL) ne se justifient que dans quelques circonstances : chez la femme enceinte (bandelette urinaire mensuelle), chez le patient sondé, chez l'immunodéprimé et en situation préopératoire en chirurgie urologique. Un ECBU est alors pratiqué devant toute bandelette urinaire positive ou douteuse. Le traitement dépend du germe isolé et de sa sensibilité aux antibiotiques.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Tableau 46.1. Antibiotiques autorisés et contre-indiqués dans le traitement des infections urinaires chez la femme enceinte.

Antibiotiques autorisés	Antibiotiques contre-indiqués
nitrofurantoïne	fluoroquinolones
céphalosporines	cotrimoxazole (1 ^{er} trimestre)
amoxicilline	fosfomycine (manque d'information)
amoxicilline-acide	aminoside (toxicité potentielle pour l'appareil cochléo-vestibulaire du fœtus)
clavulanique	glycopeptides (innocuité non établie)*
cotrimoxazole (du 4 ^e au 8 ^e mois)	

* La gravité d'une infection à staphylocoque chez la femme enceinte peut justifier l'utilisation d'un glycopeptide (selon le rapport bénéfice-risque).

BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE OU CYSTITE NON COMPLIQUÉE

Une bactériurie doit toujours être recherchée chez la femme enceinte pendant le premier trimestre. En cas de survenue d'une bactériurie, même asymptomatique, un traitement doit être mis en place afin de réduire le risque de pyélonéphrite, lui-même associé au risque de prématurité et de faible poids à la naissance.

Le traitement préférentiel est à base de nitrofurantoïne (50 à 100 mg 3 fois/jour) ou de céfixime (200 mg 2 fois/jour). L'amoxicilline est également utilisable chez la femme enceinte mais le taux de germes (en particulier *Escherichia coli*) résistants est plus élevé.

La durée de traitement recommandée est de 7 à 10 jours. Les patientes présentant un épisode initial de bactériurie ou de cystite pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite :

- en cas de guérison (urines stériles), un ECBU doit être réalisé pour contrôle toutes les 4 à 6 semaines ;
- en cas d'inefficacité, un second traitement d'une durée de 7 jours doit être entrepris avec un autre antibiotique autorisé chez la femme enceinte ;
- en cas de récurrences un traitement à chaque récurrence est conseillé, toutefois un traitement prophylactique au long cours est possible (nitrofurantoïne ou β -lactamine à demi ou au quart de la dose utilisée en curatif).

► Pyélonéphrite chez la femme enceinte

Une hospitalisation est préférable pour la mise sous traitement. Chez la femme enceinte, la thérapeutique d'une pyélonéphrite est constituée d'un traitement d'attaque par les céphalosporines par voie injectable puis un relais par amoxicilline ou une céphalosporine orale.

Un contrôle continu par ECBU s'impose jusqu'à la fin de la grossesse, voire une antibioprophylaxie par un antibiotique autorisé (nitrofurantoïne, β -lactamine à demi ou au quart de la dose utilisée en curatif).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE PÉRIOPÉRATOIRE EN CHIRURGIE UROLOGIQUE

L'objectif est de réduire le risque d'infections locales urinaires ainsi que celui de complications septiques.

Le risque d'infections varie considérablement selon le type de chirurgie (supérieur en cas de chirurgie transurétrale) et l'existence ou non de facteurs favorisants chez le patient. Les principaux facteurs de risque sont l'urémie, le diabète, la vessie neurogène, les volumes résiduels urinaires importants et un âge supérieur à 80 ans. La chimioprophylaxie doit se limiter à la période périopératoire avec une dose unique administrée avant la chirurgie. Aucune étude n'a montré l'intérêt d'une administration prolongée après 48 heures.

Dans ce contexte, des céphalosporines de 2^e génération (céfuroxime 1,5 g) sont recommandées (SFAR, 1999). Les fluoroquinolones par voie orale peuvent être une alternative du fait de leur spectre large et de leur durée de présence assez longue au niveau urinaire. Elles exposent toutefois au risque de sélection rapide de mutants résistants.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

► Bactériurie asymptomatique

Chez les personnes âgées, ne résidant pas dans des structures de soins, aucune étude n'a prouvé l'intérêt d'un traitement antibiotique lors d'une bactériurie asymptomatique. Chez les personnes résidant dans des structures de soins, il a clairement été démontré que le traitement de ce type de bactériurie ne modifiait pas le taux de survenue d'épisodes infectieux mais augmentait le risque de sélection de germes résistants. Les facteurs favorisants (diabète, résidu vésical, etc.) sont cependant à corriger.

Les seules conditions dans lesquelles un traitement peut s'avérer utile concernent les personnes âgées chez qui une procédure génito-urinaire invasive est programmée. Dans ce cas, les risques de bactériémie et de choc septique sont importants et un traitement peut être mis en place selon le germe en cause.

► Infection symptomatique

Les infections symptomatiques chez les personnes âgées doivent être traitées davantage dans un souci de soulager les symptômes que de stériliser les urines. Les antibiotiques utilisés ne diffèrent pas de ceux utilisés chez l'adulte jeune, toutefois des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la clairance de la créatinine.

Chez la femme âgée, la durée classiquement utilisée est de 7 jours en cas de cystite et de 14 jours en cas de pyélonéphrite. La durée peut être prolongée jusqu'à 4 semaines en cas de récurrences. Ces traitements ne doivent pas en principe durer plus de 4 semaines. Chez l'homme âgé, la durée initiale peut être de 14 jours et se prolonger jusqu'à 6 à 12 semaines en cas d'infections récurrentes.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ L'ENFANT ET LE NOUVEAU-NÉ

► Bactériuries asymptomatiques

L'infection urinaire asymptomatique de l'enfant, sans malformation de l'arbre urinaire, n'est pas pathogène pour le parenchyme rénal et ne justifie donc pas la mise en place

d'un traitement antibactérien. L'élimination, par un traitement antibiotique, du germe responsable d'une infection asymptomatique pourrait même entraîner la sélection d'un germe plus virulent susceptible de provoquer une infection urinaire symptomatique (Bensman, 1998).

► Traitement de la cystite symptomatique

Il s'agit d'une infection urinaire basse, le plus souvent, sans gravité qui nécessite un traitement simple par voie orale. Une monothérapie doit être mise en place et peut faire appel au cotrimoxazole (30 mg/kg/jour en 2 prises) ou au céfixime (8 mg/kg/jour en 2 prises, à partir de 3 ans) pendant 3 à 5 jours (Afssaps, 2007).

Les traitements minime ne sont pas recommandés car ils entraînent des échecs et des récurrences.

► Traitement de la cystite récurrente

Elles sont plus fréquemment rencontrées chez la fille. L'instabilité vésicale, facteur déclenchant des infections récurrentes, peut être traitée par l'oxybutynine (*Ditropan*). Un traitement antibactérien préventif peut être mis en place à doses subinhibitrices. Une seule prise suffit, de préférence le soir car elle permet de laisser stagner l'antimicrobien pendant la nuit (Bensman, 1998) : cotrimoxazole (5-10 mg/kg/jour) ou nitrofurantoïne (1 à 2 mg/kg/jour).

► Traitement des pyélonéphrites

Chez l'enfant, les β -lactamines, les aminosides et les sulfamides répondent aux critères de bonne diffusion intrarénale et de fortes concentrations urinaires. Les fluoroquinolones présentent également ces critères mais sont contre-indiquées chez l'enfant.

L'âge est un facteur important de gravité et dicte une stratégie selon l'âge de l'enfant :

- avant 3 mois, une hospitalisation est nécessaire avec mise sous bithérapie par céphalosporine de 3^e génération et aminoside par voie parentérale pendant une durée de 10 à 15 jours ;
- après l'âge de 3 mois, le schéma est similaire à celui suivi chez l'adulte, c'est-à-dire une monothérapie par C3G ou bithérapie (C3G et aminoside si signes d'infection sévère) d'abord parentérale, puis *per os* en relais (Afssaps, 2007).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques », p. 907.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Infection urinaire bactérienne

Elle est définie par la présence d'un nombre significatif de germes dans les urines (bactériurie) associée à des signes fonctionnels urinaires avec éventuellement leucocyturie (voire pyurie). Le diagnostic ne peut se faire que sur l'examen des urines. Les germes bactériens responsables sont *Escherichia coli* (80 %), les autres bacilles Gram négatif (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*) et les staphylocoques.

Stratégie thérapeutique

- **Urétrite** (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) : ceftriaxone par voie IM ou IV et azithromycine en monodose.
- **Cystite** :
 - non compliquée : traitement minute (fluoroquinolone, fosfomycine trométamol, cotrimoxazole) ou de 3 jours (fluoroquinolone);
 - compliquée : traitement de 7 jours (fluoroquinolone, nitrofurantoïne);
 - non compliquée récidivante (> 4 infections/an) : traitement minute ou sur 3 jours à chaque récurrence ou prophylaxie post-coïtale ou prophylaxie continue.
- **Pyélonéphrite** :
 - non compliquée communautaire : fluoroquinolone per os ou C3G pendant 14 jours;
 - compliquée communautaire : association aminoside/fluoroquinolone ou aminoside/C3G puis relais par voie orale. Traitement de 21 jours;
 - pyélonéphrites nosocomiales : fluoroquinolone ou C3G (ajout d'un aminoside selon la gravité).

• Prostatite infectieuse :

- non compliquée communautaire : fluoroquinolone orale ou cotrimoxazole pendant 3 semaines minimum;
- compliquée communautaire : fluoroquinolone ou C3G associée à un aminoside puis relais *per os* pendant 4 à 12 semaines;
- nosocomiale : C3G/aminoside puis relais en fonction de l'antibiogramme.

Chez la femme enceinte

Les mêmes règles s'appliquent mais avec les seuls antibiotiques autorisés : nitrofurantoïne, céphalosporines, amoxicilline, cotrimoxazole (2^e et 3^e trimestres).

En chirurgie urologique

Le risque d'infection varie en fonction du type de chirurgie et de l'existence de facteurs de risques chez le patient. La chimioprophylaxie se limite à la période peropératoire (céfuroxime 1,5 g).

Chez la personne âgée

Seules les infections symptomatiques doivent être traitées. Schéma de traitement long : 7 jours pour cystite simple, 4 semaines (femme) ou 6 à 12 semaines (homme) pour les infections récidivantes.

Infection urinaire chez l'enfant et le nouveau-né

- cystite : monothérapie pendant 3 à 5 jours (cotrimoxazole, céfixime);
- cystite récidivante : traitement de l'instabilité vésicale (oxybutinine) et traitement prophylactique long (nitrofurantoïne, cotrimoxazole);
- pyélonéphrite : avant 3 mois C3G pendant 10 à 15 jours; après 3 mois C3G (+ aminoside selon la sévérité) puis relais *per os* pendant 10 à 15 jours.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Cystite non compliquée chez la femme.

Une femme de 32 ans consulte son médecin pour des douleurs lombaires avec nausées et, parfois, des vomissements. Elle se plaint également de douleurs mictionnelles avec pyurie.

Soupçonnant une infection urinaire, le médecin fait pratiquer un examen des urines.

Elle ne présente pas de pathologie associée, n'est pas enceinte et n'utilise pas de dispositif intra-utérin.

4. En cas de grossesse chez cette patiente, quel traitement antibiotique pourrait être envisagé à n'importe quel stade de sa grossesse ?

- a) Nitrofurantoïne.
- b) Norfloxacin.
- c) Fosfomycine.
- d) Cotrimoxazole.
- e) Amoxicilline.

QUESTIONS

1. Concernant le prélèvement des urines, quelles sont les conditions de recueil adéquates ?

- a) Prélèvement urinaire en fin de journée.
- b) Recueil après désinfection du méat urétral par un antiseptique.
- c) Recueil du premier jet.
- d) Examen immédiat des urines.

L'examen microscopique des urines et les signes cliniques indiquent une infection urinaire avec leucocyturie, de type cystite vraie à *Escherichia coli*.

Le médecin décide alors de prescrire une antibiothérapie à base de fluoroquinolone.

2. Quelle(s) est (sont) la (les) durée(s) de traitement préconisée(s) ?

- a) Traitement jusqu'à disparition des signes cliniques.
- b) Traitement « minute ».
- c) Traitement sur 3 jours.
- d) Traitement sur 7 jours.
- e) Traitement sur 10 jours.

Durant la même année, la patiente récidive à 4 reprises avec les mêmes signes cliniques, l'infection disparaissant avec un traitement antibiotique à base de norfloxacin prescrit sur 3 jours.

3. Parmi les attitudes thérapeutiques suivantes, lesquelles vous paraissent adéquates pour le traitement de ces cystites récurrentes ?

- a) Prophylaxie continue *per os* tous les jours par la nitrofurantoïne.
- b) Traitement monodose à chaque récurrence par une fluoroquinolone.
- c) Traitement monodose à chaque récurrence par fluoroquinolone associé à un traitement local par oestrogène.
- d) Abstinence thérapeutique.
- e) Traitement à chaque récurrence par un macrolide.

RÉPONSES

1. b)

a) Le prélèvement doit, au contraire, être réalisé en tout début de journée.

b), c) Pour éviter toute contamination extérieure, le méat urétral doit être désinfecté avec un antiseptique, 20 à 30 mL d'urine doivent être émis et éliminés et seul le milieu de jet doit être recueilli pour analyse.

d) Il est préférable de réaliser l'analyse des urines immédiatement mais une conservation est possible à +4 °C pendant quelques heures. En revanche, les prélèvements urinaires laissés à température ambiante plusieurs heures risquent de conduire à des résultats faussement positifs.

2. b), c)

b) Le traitement « minute » présente l'avantage d'une meilleure observance mais expose à des risques de récurrences.

c) L'observance d'un traitement de 3 jours peut être moins bonne mais ce protocole présente le meilleur rapport coût/bénéfice.

d) Le traitement sur 7 jours doit être limité aux patients présentant des facteurs de risques associés de type diabète, grossesse, dispositifs intra-utérins, etc., ce qui n'est pas le cas de cette patiente.

3. a), b)

a) Une prophylaxie continue *per os* tous les jours est possible par la nitrofurantoïne mais également par le cotrimoxazole, les fluoroquinolones et les céphalosporines, en absence de contre-indications. Elle est recommandée dans le cas où l'infection ne semble pas liée à l'activité sexuelle. Dans le cas contraire, une prophylaxie postcoïtale est préférable.

b) Un traitement monodose (ou sur 3 jours consécutifs) est également envisageable à chaque récurrence. Ce protocole exige une meilleure compliance mais permet une utilisation moins prolongée d'antibiotique.

- c) Le traitement antibiotique associé à un traitement local par œstrogène n'est recommandé que dans la période postménopausique car les infections sont plus fréquentes du fait d'un taux diminué d'œstrogène qui modifie la flore vaginale.
 - e) Les macrolides ne sont pas recommandés dans le traitement des infections urinaires.
4. a), e)
- a), e) La nitrofurantoïne et l'amoxicilline peuvent être utilisées chez la femme enceinte en cas de cystites non compliquées, voire même en cas de bactériurie asymptomatique.
 - b), c) La norfloxacine (et les fluoroquinolones en général) et la fosfomycine sont contre-indiquées chez la femme enceinte.
 - d) Le cotrimoxazole est contre-indiqué durant le 1^{er} trimestre et le 9^e mois.

Cas n° 2. Prostatite aiguë. Un homme de 45 ans est hospitalisé en réanimation suite à un accident de la circulation. Suite à la pose d'une sonde urinaire, le patient est fébrile et frissonne. Il présente également des douleurs pelviennes et des troubles mictionnels. Le toucher rectal montre une prostate augmentée de volume, tendue et douloureuse. L'écoulement urétral obtenu lors du toucher est collecté et envoyé pour analyse bactériologique.

Une prostatite aiguë est diagnostiquée et, en attendant les résultats de la culture, une antibiothérapie empirique est mise en place.

QUESTIONS

1. Quel type d'antibiothérapie empirique est préconisé chez ce patient ?
 - a) Monothérapie par une fluoroquinolone.
 - b) Monothérapie par cotrimoxazole.
 - c) Association céphalosporine de première génération/aminoside.
 - d) Association céphalosporine de troisième génération/aminoside.
- La culture de l'écoulement urétral suite au toucher indique la présence de *Pseudomonas aeruginosa*. L'antibiothérapie est adaptée au résultat de la culture.
2. Parmi les antibiothérapies suivantes administrées par voie parentérale, lesquelles vous paraissent adaptées ?
 - a) Ciprofloxacine seule.
 - b) Association ceftazidime/amikacine.
 - c) Association ceftazidime/amikacine/vancomycine.
 - d) Association céfalexine/gentamicine.
 - e) Amikacine seule.

Le patient semble avoir répondu après 7 jours de traitement antibiotique par voie injectable. La fièvre a régressé et les douleurs pelviennes et troubles mictionnels ont disparu.

3. Quelles sont les attitudes thérapeutiques possibles ?

- a) Arrêter l'antibiothérapie.
- b) Poursuivre l'antibiothérapie injectable un minimum de 14 jours.
- c) Faire un relais *per os* si la voie orale est possible chez ce patient.
- d) Pratiquer une antibiothérapie totale (injectable ou injectable puis orale en relais) d'un minimum de 4 semaines.

Le médecin décide de passer à une antibiothérapie par voie orale.

4. Quels peuvent être les antibiotiques administrés *per os* dans le cas de ce patient ?

- a) Amoxicilline.
- b) Ciprofloxacine.
- c) Cotrimoxazole.
- d) Gentamicine.
- e) Nitrofurantoïne.

RÉPONSES

1. d)

Il s'agit d'une prostatite aiguë nosocomiale vraisemblablement causée par la pose de la sonde urinaire. Les prostatites contractées à l'hôpital dans les services de réanimation sont en général dues à des germes multirésistants et, en fonction de la flore du service, à des bactéries à Gram négatif de type : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique) et parfois à des staphylocoques.

Du fait de la multirésistance de ces germes, une antibiothérapie empirique est préconisée avec l'association d'une céphalosporine de troisième génération et d'un aminoside.

2. b)

Les fluoroquinolones peuvent être prescrites seules dans le traitement des prostatites aiguës communautaires mais risquent d'être insuffisantes dans le cas des prostatites infectieuses nosocomiales.

Les aminosides sont actifs sur les bactéries à Gram négatif et l'amikacine, en particulier, est active sur le *Pseudomonas aeruginosa* mais ils ne doivent jamais être utilisés seuls dans les infections à germes résistants.

L'association la plus appropriée est une association (céphalosporine de troisième génération/aminoside) avec une céphalosporine active sur le pyocyanique (ceftazidime mais pas céfalexine) et un aminoside (amikacine). La vancomycine n'est justifiée qu'en cas d'infections à staphylocoque, ce qui n'est pas le cas de ce patient.

3. c), d)

La durée de l'antibiothérapie dans le cas des prostatites aiguës doit être de 4 à 6 semaines afin d'éviter une prostatite chronique.

Un relais par la voie orale est souhaitable dès que les symptômes régressent et si la voie orale est praticable chez le patient.

4. b), c)

De nombreuses résistances sont apparues à l'amoxicilline, seule ou associée à l'acide clavulanique.

Les fluoroquinolones présentent une bonne diffusion tissulaire, en particulier prostatique.

Après administration de doses thérapeutiques de cotrimoxazole, des concentrations thérapeutiques de triméthoprime sont retrouvées au niveau prostatique.

La gentamicine et l'ensemble des aminosides ne sont pas absorbés par voie orale.

La nitrofurantoïne est indiquée dans le traitement des infections urinaires basses chez la femme en cas de germes sensibles comme *Escherichia coli*.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSAPS. — *Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant*. Recommandations. Février 2007.

AFSSAPS. — *Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urérites et cervicites non compliquées*. Septembre 2005.

BENSMAN A. — Traitement curatif des infections urinaires basses. *Arch. Pediatr.*, 1998, 5 (suppl. 3), 302-304.

BENT S., SAINT S. — The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Dis Mon.*, 2003, 49, 83-98.

BRUYERE F. — Utilisation de la canneberge dans les infections urinaires récidivantes. *Med Mal Infect.*, 2006, 36 (7), 358-363.

ELKHARRAT D., BERGOGNE-BEREZIN E. — Les fluoroquinolones dans l'infection urinaire : pyélonéphrite aiguë et prostatite de l'adulte. *Antibiotiques*. 2003, 5, 161-173.

GOODMAN & GILMAN'S. — *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th edition McGraw Hill, New York, 1996.

HONDERLINCK P., CAHEN P., GRAVISSE J., VIGNON D. — Quelle sensibilité aux antibiotiques pour les bactéries responsables d'infections urinaires ? Que penser de fosfomycine et nitrofuranes ? *Pathol. Biol.*, 2006, 54 (8-9), 462-466.

KALLEN A., WELCH H. — Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 635-639.

SPILF, AFU. — Infections urinaires nosocomiales. Conférence de consensus co-organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française et l'Association française d'urologie le 27 novembre 2002. *Hygiènes*, 2003, 11 (3), 235-240.

SFAR. — *Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie*. Actualisation des recommandations issues de la conférence de consensus de 1992. 1999.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	972
Physiopathologie	972
Bronchite	972
Pneumonie	972
Antibiotiques utilisés	972
Stratégie thérapeutique	973
Dans le traitement de la bronchite aiguë infectieuse	973
Traitement symptomatique non antibiotique ..	973
Faut-il traiter une bronchite aiguë par les antibiotiques (en dehors des surinfections de bronchite chronique) ?	973
Dans le traitement des surinfections de bronchite chronique (sans insuffisance respiratoire)	973
Dans le traitement des bronchiolites	973
Traitement empirique des pneumonies communautaires	974
Prise en charge ambulatoire ou hospitalière des pneumonies communautaires	974
Probabilités étiologiques	974
Traitement ambulatoire des pneumonies communautaires chez l'adulte sans facteur de risque et sans signe de gravité	974
Traitement ambulatoire des pneumonies communautaires chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou avec comorbidité mais sans signe de gravité ...	976
Traitement hospitalier des pneumonies communautaires non sévères chez l'adulte (SAU ou service de médecine)	976
Traitement hospitalier des pneumonies communautaires sévères chez l'adulte (service de soins intensifs ou de réanimation) ..	976
Prévention des pneumonies à pneumocoques ..	976
Traitement empirique des pneumopathies nosocomiales	976
Traitement des pneumonies après identification de l'agent causal	977
Optimisation thérapeutique	977
CE QU'IL FAUT RETENIR	978
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	979
Références bibliographiques	980

47

Traitement des infections respiratoires basses bactériennes

Chapitre révisé pour cette édition par :

Xavier Armoiry

*Pharmacien, praticien hospitalier, hôpital cardiologique
Louis Pradel hospices civils de Lyon, France*

Xavier Dode

*Pharmacien, hôpital cardiologique
Louis Pradel hospices civils de Lyon, France*

Gilles Aulagner

*Professeur de pharmacie clinique, Nancy,
pharmacien, praticien hospitalier,
hôpital cardiologique
Louis Pradel hospices civils de Lyon, France*

Chapitre initialement rédigé par :

François Gimenez[†]

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris;
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie Paris-XI,
Châtenay-Malabry, France*

Bruno Crestani

*Médecin, service de pneumologie,
hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris;
professeur, pneumologie,
faculté de médecine,
Bichat, Paris, France*

Nous remercions

Sophie Raymond

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon, France
pour la relecture de ce chapitre*

Les infections bronchopulmonaires se divisent en bronchites aiguës, surinfections de bronchites chroniques et pneumonies qui peuvent être communautaires ou nosocomiales.

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Bronchite

C'est une inflammation du tractus trachéo-bronchique qui est souvent compliquée d'une infection respiratoire. Les formes aiguës affectent préférentiellement les enfants et les personnes âgées alors que les formes chroniques se rencontrent plus souvent chez l'adulte.

► Bronchite aiguë

C'est une inflammation aiguë des bronches à prédominance automno-hivernale. Elle s'accompagne de lésions anatomopathologiques avec une desquamation de l'épithélium et une hyperproduction de mucus.

Plus de la moitié des bronchites est d'origine virale (*myxovirus*, *rhinovirus*, *adénovirus*, virus respiratoire syncytial, etc.). Les origines bactériennes surviennent le plus souvent dans le cadre d'une surinfection. Les agents responsables sont alors essentiellement *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (environ 90 % des infections bactériennes).

Le diagnostic est clinique, la symptomatologie comprenant souvent dyspnée, toux, expectorations purulentes et fièvre. Aucun examen complémentaire n'est utile. L'évolution habituelle se fait vers la guérison en une dizaine de jours.

► Surinfection de bronchite chronique

La cause d'une bronchite chronique n'est pas précisément définie. Elle est en général le résultat de plusieurs facteurs déclenchants comme le tabagisme, la pollution et les bactéries ou virus. Une bronchite est considérée comme chronique en cas de persistance de toux productives et purulentes sur au moins trois mois consécutifs chaque année et sur au moins deux années consécutives. Le signe clinique principal est donc une toux modérée à sévère, productrice et purulente.

Les patients souffrant de bronchites chroniques présentent des phases d'exacerbation de la maladie dont une des causes peut être une surinfection bactérienne. La coloration de Gram des crachats met en évidence plusieurs germes Gram positif et négatif qui sont en général le reflet de la flore oropharyngée et trachéale et renferment *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Des études ont montré que la cause infectieuse pouvait être mise en évidence par la comparaison du nombre de bactéries et de neutrophiles dans les crachats dans ces phases d'exacerbation par rapport au nombre observé durant l'état stable du patient. Toutefois, l'intérêt de la mise en culture systématique des crachats est controversé.

► Cas particulier de la bronchiolite d'origine infectieuse

La bronchiolite est une inflammation des bronchioles (ramifications terminales des bronches). Une des causes les plus fréquentes de la bronchiolite est l'infection, le plus souvent virale aiguë survenant en général dans la première année de vie de l'enfant, surtout pendant l'hiver et le début du printemps. L'agent responsable est essentiellement le virus syncytial respiratoire (60 %) et le virus *para-influenzae*. Les surinfections bactériennes ne surviennent que secondairement et très rarement.

Les signes se limitent à de la toux et du coryza pouvant se compliquer de vomissements, de diarrhées et d'une augmentation du rythme respiratoire.

Pneumonie

Avant l'ère des antibiotiques, les pneumonies tuaient dans 20 à plus de 60 % des cas. Actuellement, le taux de mortalité reste encore élevé : 2 % en ville, jusqu'à 21 % à l'hôpital et jusqu'à 50 % en institution (Trémolières, 1998).

Une pneumonie est caractérisée par de la fièvre, une toux productive et purulente, des douleurs thoraciques et une dyspnée. La radiographie pulmonaire permet d'affirmer le diagnostic en mettant en évidence une opacité.

L'incidence des agents pathogènes en cause varie selon que la pneumonie est contractée en ville, à l'hôpital ou en institution.

Globalement et par ordre d'importance, sont responsables de pneumonies :

- *Streptococcus pneumoniae* : c'est le plus souvent rencontré (20 à 60 % selon les études) quels que soient l'âge et le terrain ;
- *Mycoplasma pneumoniae*, surtout chez les sujets jeunes (5 à 40 % selon les études) ;
- *Chlamydia pneumoniae* et *Chlamydia psittaci* (5 à 10 % selon les études) ;
- *Haemophilus influenzae* dont l'incidence est difficile à apprécier du fait de cultures de crachats positives alors que le rôle pathogène n'est pas toujours démontré ;
- *Legionella pneumophila* (2 à 15 % selon les études) ;
- autres, représentant moins de 5 % : *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Le *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique) survient surtout sur des terrains fragiles (immunodéprimé, sida, mucoviscidose) principalement dans le cadre d'infections nosocomiales.

Toutefois, l'absence de germe identifié est souvent la règle puisqu'elle concerne plus de 50 % des patients dans les études prospectives.

ANTIBIOTIQUES UTILISÉS

Les principales classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections respiratoires basses sont les β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides et les fluoroquinolones. Dans le cadre des infections graves nosocomiales, sont également employés les aminosides et les glycopeptides.

Les mécanismes d'action et spectre d'activité de ces différents antibiotiques sont présentés dans le chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ». Le présent paragraphe se limite aux propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques, en particulier à leur diffusion au niveau broncho-pulmonaire et à leur activité sur les pneumocoques résistants à la pénicilline, parfois rencontrés dans les cas de pneumonies communautaires.

- La concentration d'antibiotique dans la muqueuse bronchique est considérée comme un bon indicateur de son efficacité potentielle dans le traitement d'une infection respiratoire au niveau de l'arbre bronchique (Bergogne-Bérézin, 1999). Ainsi, au niveau pulmonaire, les macrolides présentent une très bonne diffusion avec des concentrations tissulaires 5 à 30 fois les concentrations sériques. Les fluoroquinolones sont retrouvées avec des concentrations tissulaires et sériques équivalentes alors que les β -lactamines n'atteignent au niveau tissulaire que 20 à 30 % du niveau sérique.
- Les techniques de lavage broncho-alvéolaire ont permis de déterminer les concentrations d'antibiotique dans le liquide alvéolaire. Par rapport aux concentrations plasmatiques, les concentrations dans le liquide alvéolaire sont faibles pour les β -lactamines et fortes pour les macrolides et les fluoroquinolones.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

En raison de la cause la plus souvent bactérienne et de la mortalité possible (2-15 %) dans le cas de pneumonies à pneumocoque, une antibiothérapie est toujours indiquée dans le traitement des pneumonies. En revanche, compte tenu de l'origine la plus souvent virale des bronchites aiguës et des bronchiolites, les antibiotiques ne sont pas justifiés.

DANS LE TRAITEMENT DE LA BRONCHITE AIGUË INFECTIEUSE

Traitement symptomatique non antibiotique

La majorité des bronchites aiguës non compliquées peut être traitée par des antipyrétiques en cas de fièvre et des antitussifs en cas de toux.

La fièvre peut être traitée par le paracétamol ou l'aspirine. Chez l'enfant, le paracétamol est préférable car l'aspirine expose aux risques du syndrome de Reye.

La toux peut être soignée par des médicaments à base de dextrométhorphan ou, en cas de formes plus sévères et persistantes, par des dérivés de la codéine.

Il peut également être utilisé des β_2 -mimétiques dans la mesure où les infections bronchiques d'origine virale peuvent réveiller une hyperréactivité bronchique (Bonnaud, 1997).

La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire ou de corticoïdes par voie générale n'est pas justifiée (CMIT, 2007).

Faut-il traiter une bronchite aiguë par les antibiotiques (en dehors des surinfections de bronchite chronique)?

Les dernières recommandations françaises rappellent qu'aucun essai clinique ne met en évidence un intérêt de l'antibiothérapie. L'abstention de toute antibiothérapie en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle, y compris chez un sujet à terrain fragile et même en cas d'expectoration persistant au-delà de 7 jours.

Dans le traitement des surinfections de bronchite chronique (sans insuffisance respiratoire)

Toutes les exacerbations aiguës de bronchite chronique (EABC) ne sont pas de cause bactérienne. De ce fait, l'antibiothérapie doit être réfléchie et réservée aux situations où l'infection bactérienne est suspectée, c'est-à-dire en cas d'aggravation de la dyspnée avec augmentation du volume des sécrétions et caractère purulent de l'expectoration, surtout s'il existe un syndrome ventilatoire obstructif (SVO).

En l'absence de dyspnée, il n'est pas recommandé de proposer une antibiothérapie.

En cas de dyspnée d'effort, un traitement antibiotique sera proposé seulement si le patient présente une expectoration franchement purulente verdâtre. Le choix portera préférentiellement sur amoxicilline, une céphalosporine de deuxième (céfuroxime) ou de troisième génération (cefopodoxime, céfotiam), un macrolide (ou apparenté), ou pristinamycine.

En cas de dyspnée au moindre effort ou de repos, l'antibiothérapie doit être systématique et peut comprendre l'association amoxicilline-acide clavulanique, une céphalosporine de troisième génération injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou une fluoroquinolone à visée antipneumococcique (lévofloxacine ou moxifloxacine). Cette dernière famille ne doit pas être prescrite si le malade a reçu dans les 3 mois qui précèdent une fluoroquinolone.

Le traitement est ambulatoire et dure généralement 5 jours mais peut être prolongé jusqu'à 7 à 10 jours dans certains cas sévères.

DANS LE TRAITEMENT DES BRONCHIOLITES

La prise en charge d'une bronchiolite aiguë du nourrisson a fait l'objet d'une conférence de consensus (Anaes, 2000). Elle est essentiellement symptomatique et doit comprendre :

- le maintien d'une hydratation et d'une alimentation correcte ;
- une position en proclive dorsal à 30° avec la tête en légère extension pour dormir ;
- une désobstruction nasale par le sérum physiologique ;
- une aération correcte de la chambre ;
- l'éviction de tout tabagisme passif.

Les bronchodilatateurs (de type épinéphrine, théophylline, anticholinergiques de synthèse, β_2 -mimétiques), les corticoïdes, les antitussifs, les mucolytiques et les mucorégulateurs n'ont pas leur place dans le traitement de la première bronchiolite du nourrisson. Il n'y a pas lieu de prescrire la ribavirine. L'antibiothérapie n'est pas indiquée en première intention, les antibiotiques n'ayant aucun effet sur les agents viraux responsables de la bronchiolite du nourrisson. Elle peut être envisagée en cas de signes de surinfection bactérienne ou de susceptibilité particulière (fièvre durant plus de 48 heures, otite moyenne aiguë, pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente, foyer pulmonaire radiologiquement documenté, élévation de la CRP et/ou des polynucléaires neutrophiles). L'oxygénothérapie ne se justifie qu'en milieu hospitalier en cas de désaturation marquée. Une kinésithérapie respiratoire avec techniques de désencombrement des voies aériennes supérieures et inférieures peut être indiquée en fonction de l'état clinique du nourrisson et d'un score d'encombrement.

TRAITEMENT EMPIRIQUE DES PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES

Une pneumonie est dite « communautaire » si elle est acquise en dehors de l'hôpital ou si, à l'hôpital, elle survient dans les 48 premières heures d'hospitalisation. La prise en charge thérapeutique, ambulatoire ou hospitalière, d'une pneumonie communautaire nécessite de prendre en compte la présence de signes de gravité et de facteurs de gravité (Afssaps, 2005 ; SPILF, 2006).

Prise en charge ambulatoire ou hospitalière des pneumonies communautaires

L'hospitalisation est recommandée en cas de présence d'un des signes de gravité ou d'une des situations particulières exposés dans le tableau 47.1.

Tableau 47.1. Signes de gravité ou situations particulières conditionnant la prise en charge ambulatoire ou hospitalière des pneumonies communautaires.

Signes de gravité	Situations particulières
• Atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience) • Atteinte des fonctions vitales : PA systolique < 90 mmHg, pouls > 120/min, fréquence respiratoire > 30/min • Température < 35 °C ou > 40 °C • Pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéobronchique connu ou suspecté	• Complication de la pneumonie (pleurésie, abcédation) • Néoplasie évolutive associée • Conditions socio-économiques défavorables • Inobservance thérapeutique prévisible • Isolement, notamment chez les personnes âgées

Tableau 47.2. Facteurs de risque de mortalité conditionnant la prise en charge ambulatoire ou hospitalière des pneumonies communautaires.

Facteurs de risque de mortalité		
• Âge > 65 ans • Insuffisance cardiaque congestive • Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémie transitoire	• Insuffisance rénale chronique ou élévation de l'urée sanguine ou de la créatininémie • Cirrhose hépatique ou toute autre hépatopathie chronique • Diabète sucré non équilibré • BPCO	• Insuffisance respiratoire chronique • Immunodépression • Drépanocytose homozygote • Hospitalisation dans l'année • Vie en institution

En absence de signes de gravité et de situations particulières, la prise en charge thérapeutique hospitalière est recommandée chez les sujets de moins de 65 ans avec deux des facteurs de risque exposés dans le tableau 47.2 et chez les sujets de plus de 65 ans avec un seul de ces facteurs.

Probabilités étiologiques

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est l'agent le plus souvent rencontré chez les sujets de plus de 40 ans et/ou avec comorbidité.

Les bactéries atypiques de type *Mycoplasma pneumoniae* sont plus fréquentes chez les sujets de moins de 40 ans, sans comorbidité, surtout si par ailleurs ils présentent une infection respiratoire haute et si l'infection a été contractée dans un contexte épidémique. Une légionellose est suspectée dans un contexte épidémique, notamment en présence de signes cliniques évocateurs (pneumonie d'allure sévère, signes extrathoraciques) et de l'échec d'un traitement par β -lactamines.

Traitement ambulatoire des pneumonies communautaires chez l'adulte sans facteur de risque et sans signe de gravité

En cas d'éléments d'orientation en faveur du pneumocoque, le traitement initial recommandé est à base d'amoxicilline orale (1 g 3 fois/jour) : la fréquence des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est de 26 % ; l'utilisation d'une posologie adaptée ne diminue pas pour autant l'activité clinique de l'amoxicilline.

En cas de suspicion de bactéries atypiques, les macrolides, exceptée l'azitromycine, sont le traitement de première intention.

En cas de doutes sur l'étiologie, il est recommandé soit d'utiliser en premier lieu un traitement actif sur le pneumocoque (amoxicilline) avec réévaluation à 48 h, soit d'utiliser un traitement actif sur les deux germes présumés (pristinamycine ou tétracycline).

Les fluoroquinolones à visée antipneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine) ne seront proposées qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux antibiotiques précédents.

Les cyclines, le cotrimoxazole et les céphalosporines de 1^{re} génération ne sont pas recommandés car insuffisamment actifs sur les souches de pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline. Les céphalosporines de 2^e et 3^e générations, bien qu'actives *in vitro* sur les souches de pneumocoques de sensibilité intermédiaire à la pénicilline ne sont pas recommandées car inactives sur les pneumocoques résistants à la pénicilline. L'utilisation systématique de β -lactamines par voie injectable n'est pas justifiée. L'antibiothérapie doit être mise en place sans délai et doit durer entre 7 et 14 jours. Une amélioration est attendue

après 2 à 3 jours de traitement. En absence d'amélioration clinique et radiologique, le traitement peut être modifié en restant ambulatoire :

- substitution : macrolide *versus* amoxicilline ou l'inverse ;
- élargissement du spectre en utilisant télithromycine, pristinamycine ou une fluoroquinolone active sur le pneumocoque ;
- association de type amoxicilline/macrolide.

En cas de complications, le patient est hospitalisé afin de rechercher des germes plus rares et afin d'adapter l'antibiothérapie.

La stratégie thérapeutique ambulatoire au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte sans signe de gravité est résumée dans la figure 47.1.

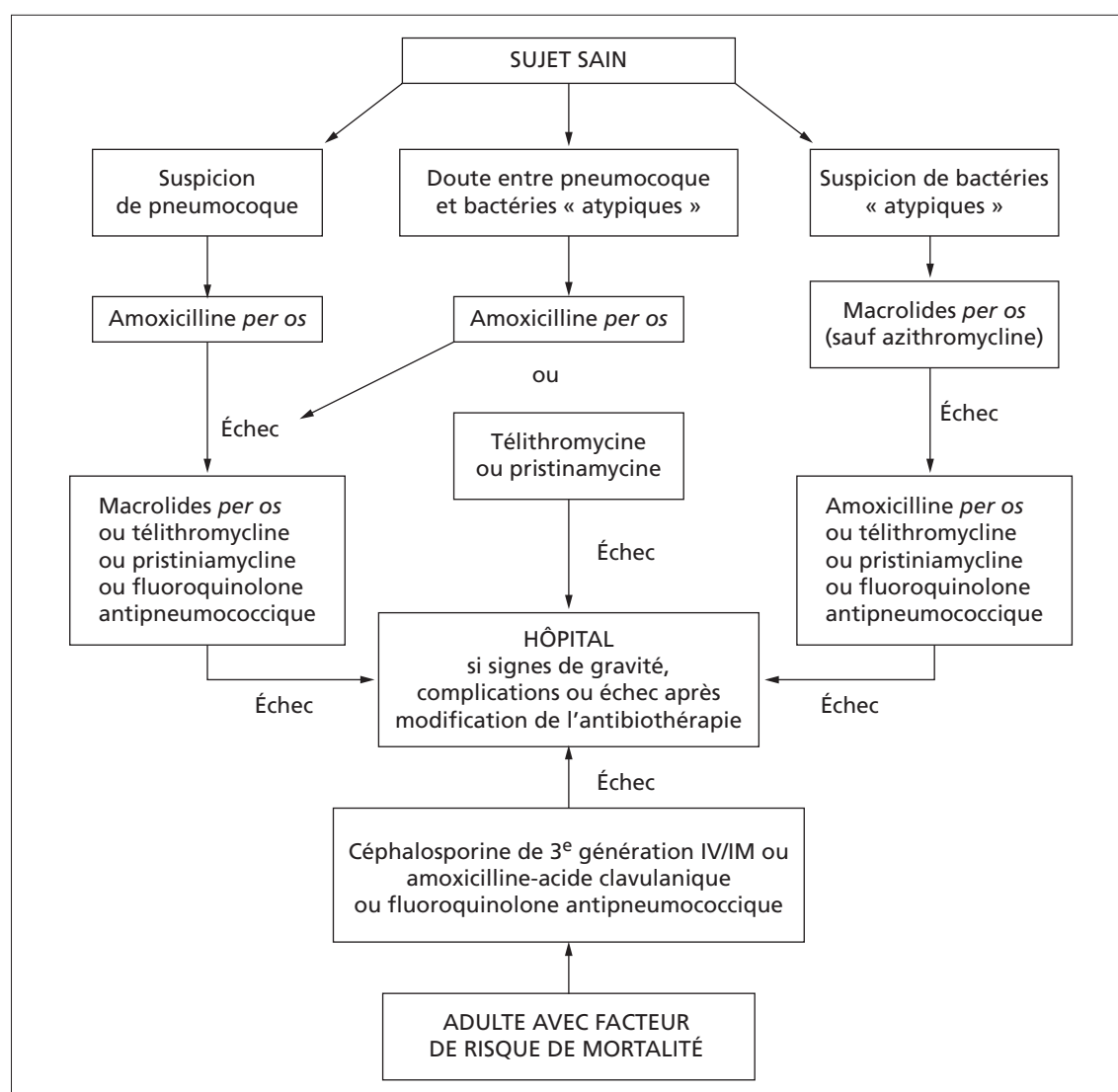


Figure 47.1. Stratégie thérapeutique ambulatoire au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte sans signe de gravité (Afssaps, 2005).

Traitement ambulatoire des pneumonies communautaires chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou avec comorbidité mais sans signe de gravité

Le traitement antibiotique doit être mis en place le plus précocement possible.

Il concerne les personnes âgées et des patients fragilisés par comorbidité ou immunodépression dont l'état ne justifie pas une hospitalisation.

L'antibiothérapie est discutée entre :

- amoxicilline/acide clavulanique *per os* (1 g d'amoxicilline 3 fois/jour) ;
- une céphalosporine de 3^e génération (ceftriaxone 1 g/jour) ;
- une fluoroquinolone à visée antipneumococcique (lévofloxacin ou moxifloxacin) également active sur les bactéries atypiques en l'absence d'utilisation chez le patient les 3 mois qui précèdent.

La durée de traitement proposée est de 7 à 14 jours. Une hospitalisation doit être envisagée en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation après 48-72 heures de traitement.

Traitement hospitalier des pneumonies communautaires non sévères chez l'adulte (SAU ou service de médecine)

Les règles d'antibiothérapie sont les mêmes que précédemment, la voie parentérale pouvant être favorisée les premiers jours.

Traitement hospitalier des pneumonies communautaires sévères chez l'adulte (service de soins intensifs ou de réanimation)

Le traitement antibiotique doit être instauré le plus rapidement possible, tout retard étant délétère. Les investigations étiologiques sont indispensables. L'antibiothérapie sera probabiliste, couvrant un spectre large, y compris le pyocyanique, et administrée par voie parentérale (SPILF, 2006).

Chez le sujet jeune sans comorbidité, il est recommandé l'association d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime 1 à 2 g 3 fois/j ou ceftriaxone 1 à 2 g/j) avec un macrolide ou lévofloxacin IV (500 mg 2 fois/j).

Chez le sujet âgé ou avec comorbidité, il est recommandé l'association d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime 1 à 2 g 3 fois/j ou ceftriaxone 1 à 2 g/j) avec lévofloxacin IV (500 mg 2 fois/j).

La durée du traitement doit être de 7 à 14 jours.

Si *S. Pneumoniae* est documenté, le traitement sera réduit à amoxicilline (1 g 3 à 6 fois/j).

Pour une légionellose, le traitement comprendra une fluoroquinolone à activité antipneumococcique (lévofloxacin

ou moxifloxacin) associée pendant 5 jours à un macrolide ou à rifampicine.

Le passage de la voie IV à la voie orale est envisagé quand le patient présente une amélioration de sa toux et de sa dyspnée, s'il est afebrile (sur deux prises à 8 heures d'intervalle), si ses globules blancs décroissent et enfin si une prise orale est possible (ATS, 2001).

Prévention des pneumonies à pneumocoques

La vaccination antipneumococcique avec le vaccin polysidique 23 valences est recommandée, tous les 5 ans, pour les sujets splénectomisés, les drépanocytaires homozygotes, les patients atteints de syndrome néphrotique, les insuffisants respiratoires, les patients alcooliques avec hépatopathie chronique, les insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque (InVs, 2006).

Traitement empirique des pneumopathies nosocomiales

Toute pneumopathie survenant après un délai minimum d'hospitalisation de 48 heures est considérée comme nosocomiale.

En cas de survenue, des investigations doivent être menées afin d'identifier le germe en cause (lavage broncho-alvéolaire, brosse bronchique protégée, etc.).

Le délai d'identification des agents responsables impose la mise en place d'une antibiothérapie empirique (ou probabiliste) qui sera ajustée ultérieurement selon les résultats bactériologiques.

L'antibiothérapie empirique mise en place doit tenir compte des circonstances de survenue, des données épidémiologiques locales (flore du service) et des données propres au patient (terrain, antécédents récents d'antibiothérapie) (Charbonneau, 1998).

Concernant les circonstances de survenue :

- plus la pneumopathie est précoce (< 7 jours) et plus les agents responsables sont proches de la flore habituelle des pneumopathies communautaires (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, entérobactéries, staphylocoques méticilline-sensibles) ;
- plus la pneumopathie est tardive (> 7 jours) et plus les agents responsables proviennent de la flore hospitalière souvent résistante (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, staphylocoques méticilline-résistants).

► Pneumonies nosocomiales précoces (< 7 jours)

Une monothérapie antibiotique peut être envisagée du fait de la rareté de résistance des germes en cause. Elle peut comprendre l'association amoxicilline-acide clavulanique ou une céphalosporine de troisième génération par voie injectable.

Un aminoside peut être ajouté dans le cadre d'une bithérapie, en particulier si le patient a déjà subi une antibiothérapie dans les 15 jours précédant la survenue de la pneumonie.

► Pneumonies nosocomiales tardives (> 7 jours)

Dans le cas d'une pneumopathie survenant tardivement, l'antibiothérapie empirique doit comprendre des antibiotiques dont le spectre couvre les germes multirésistants précédemment cités.

Une bithérapie au minimum sera mise en place et comprendra :

1. une céphalosporine de 3^e génération à propriétés antipycocyaniques (ceftazidime, céfépime, ceftiofime, etc.) ou une association pénicilline-inhibiteur des β -lactamases (ticarcilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam) ou l'aztréonam ou l'imipénem ;
2. un aminoside à propriétés antipycocyaniques (amikacine ou isépaamicine).

Une trithérapie pourra être nécessaire, en particulier, si le pronostic vital est directement engagé ou si le patient a déjà subi une antibiothérapie dans les 15 jours qui précèdent

la survenue de la pneumonie. La trithérapie comprendra la précédente association à laquelle sera ajouté un glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) actif sur les staphylocoques résistants à la méticilline.

Le traitement devra être réévalué trois jours plus tard en fonction des résultats microbiologiques (cultures et antibiogramme) et pourra se limiter à une bithérapie, voire à une monothérapie ciblée sur les germes identifiés.

La durée habituelle d'un tel traitement est de 14 jours.

Traitement des pneumonies après identification de l'agent causal

Le tableau 47.3 présente les antibiotiques recommandés en première et deuxième intention après identification du germe.

Tableau 47.3. Antibiotiques recommandés en première et deuxième intentions dans le traitement des pneumonies bactériennes après identification du germe.

Germes responsables	Première intention	Alternatives
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	amoxicilline ou benzylpénicilline (pénicilline G)	macrolide, pristinaamycine
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	macrolide	tétracycline
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	macrolide	rifampicine en association tétracycline
<i>Chlamydia psittaci</i>	macrolide	tétracycline
<i>Legionella pneumophila</i>	macrolide	fluoroquinolone, rifampicine en association, cycline
<i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilline (en absence de β -lactamases) amoxicilline-acide clavulanique (en présence de β -lactamases)	C2G en IV (céfuroxime) ou C3G en IV (céfotaxime, ceftriaxone)
Entérobactéries	C3G en IV (céfotaxime, ceftriaxone), fluoroquinolone IV, imipénem (à adapter à l'antibiogramme)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pneumonie communautaire : C3G + aminoside Pneumonie nosocomiale : C3G (ceftazidime, céfixime) + aminoside (amikacine, isépaamicine)	fluoroquinolone-aminoside aztréonam-aminoside uréidopénicilline-aminoside
<i>Staphylococcus aureus</i>	méti-S : (oxacilline, cloxacilline) + aminoside méti-R : vancomycine, teicoplanine	fosfomycine, rifampicine en association

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Les schémas et adaptations posologiques, les contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses sont traités dans le chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

CE QU'IL FAUT RETENIR

Bronchite

C'est une inflammation du tractus trachéo-bronchique souvent compliquée d'une infection respiratoire.

Les bronchites bactériennes aiguës sont souvent des surinfections et s'accompagnent, dans la majorité des cas, de dyspnée, de toux, d'expectorations purulentes et de fièvre. Les bronchites chroniques sont souvent le résultat de plusieurs facteurs déclenchants comme le tabagisme, la pollution et peuvent présenter des phases d'exacerbation d'origine bactérienne.

Elles sont dues en général à *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*.

Traitement de la bronchite aiguë

Symptomatique : antipyrétique (paracétamol ou aspirine) en cas de fièvre, antitussifs en cas de toux non productives (dextrométhorphan ou dérivés de la codéine).

Antibiotique : aucune étude n'a montré l'intérêt d'un antibiotique, quelle que soit la durée de traitement et quel que soit l'antibiotique utilisé.

Traitement de la bronchite aiguë

En fonction de la gravité, peuvent être prescrits : amoxicilline, céphalosporine de 1^{re} génération, macrolide, docyclyline, céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil, fluoroquinolones.

Pneumonie

L'incidence des agents pathogènes en cause varie selon que la pneumonie est contractée en ville, à l'hôpital ou en institution. Par ordre d'importance, sont responsables de pneumonies : *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* (*C. pneumoniae* et *C. psittaci*), *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Traitement empirique des pneumonies communautaires

La prise en charge thérapeutique, ambulatoire ou hospitalière, d'une pneumonie communautaire, nécessite de prendre en compte la présence de signes de gravité et de facteurs de gravité :

- en ambulatoire chez l'adulte sain sans signes de gravité : amoxicilline ou macrolide (quinolones antipneumococques en 2^e intention);
- en ambulatoire chez l'adulte avec comorbidité sans menace vitale : amoxicilline/acide clavulanique *per os*, céphalosporine de 3^e génération ou quinolone antipneumococque;
- chez l'adulte hospitalisé en service de médecine : traitement identique à la situation précédente, la voie parentérale pouvant être privilégiée les premiers jours;
- chez l'adulte hospitalisé en service de réanimation : céphalosporine de 3^e génération + (fluoroquinolone IV ou macrolide IV) puis adaptation sur documentation bactériologique.

Traitement empirique des pneumonies nosocomiales

Pneumonies nosocomiales précoces (< 7 jours)

Monothérapie antibiotique : co-amoxiclav ou C3G injectable (associé à un aminoside en cas d'antibiothérapie préalable dans les 15 jours).

Pneumonies nosocomiales tardives (> 7 jours)

Bithérapie : C3G antipyricyanique (ceftazidime, céfépime, cefpirome, etc.) ou association pénicilline-inhibiteur des β -lactamases (ticarcilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam ou aztréonam ou imipénem) + aminoside antipyricyanique (amikacine ou isépaamicine) = glycopeptide (vancomycine) actif sur les staphylocoques résistants si le pronostic vital est engagé, puis réévaluation du traitement après identification du germe.

La durée habituelle est de 14 jours.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae*.

Un enfant de 7 ans, épileptique traité par la carbamazépine, présente une altération de l'état général avec céphalées, douleurs musculaires, maux de gorge et rhinite. Une fièvre oscille entre 39 et 40 °C. Sa mère le conduit chez le médecin et lui précise que la toux initialement sèche est maintenant productive et purulente. Il ne présente pas de dyspnée.

L'auscultation révèle des râles sous-crépitaux en foyer et le cliché du thorax montre des opacités.

QUESTIONS

1. Quelle doit être l'attitude thérapeutique face à cette infection ?

- a) Hospitalisation pour exploration et mise en place d'un traitement antibiotique.
- b) Abstention thérapeutique.
- c) Thérapeutique limitée à un antitussif et un antipyrétique.
- d) Antibiothérapie ambulatoire.

L'examen bactériologique met en évidence une infection à *Mycoplasma pneumoniae*. Le médecin décide de mettre en place une antibiothérapie comprenant l'association suivante :

- amoxicilline-acide clavulanique (*Augmentin*) : 200 mg/kg/j en 4 perfusions IV par jour.
- érythromycine : 50 mg/kg/j.

2. Quelle autre antibiothérapie pourrait être prescrite ?

- a) Ceftriaxone seule.
- b) Ceftriaxone + ofloxacine.
- c) Amoxicilline-acide clavulanique + moxifloxacine.
- d) Céféotaxime + josamycine.
- e) érythromycine seule.

3. Quelle doit être la durée du traitement ?

- a) Minimum 5 jours.
- b) Minimum 10 jours.
- c) Minimum 14 jours.
- d) Minimum 4 semaines.

Trois jours plus tard, le patient est toujours sous l'association érythromycine — coamoxiclav. Les symptômes de son infection régressent, la toux est moins fréquente et moins productive.

En revanche, du fait d'une interaction entre l'érythromycine et la carbamazépine, conduisant à un surdosage en carbamazépine, il présente des troubles de la conscience avec agitation, tremblements et vertiges.

4. Quelles sont les attitudes thérapeutiques possibles ?

- a) Interrompre simplement l'érythromycine, les signes de l'infection ayant régressé.
- b) Remplacer l'érythromycine par la josamycine.
- c) Conserver l'érythromycine et remplacer la carbamazépine.
- d) Poursuivre l'érythromycine et réduire les posologies de carbamazépine.

RÉPONSES

1. a)

Le tableau clinique de cet enfant (épilepsie + pneumonie) présente des signes de gravité (maladie neurologique). Il doit donc être hospitalisé afin d'entreprendre une exploration bactériologique et mettre en place un traitement antibiotique adapté.

2. d)

a), e) Du fait de la présence de signes de gravité, la monothérapie n'est pas justifiée.

d) Une bithérapie est recommandée en urgence et peut comprendre l'association : ([amoxicilline-acide clavulanique] ou céphalosporine de deuxième ou troisième génération injectable [céféotaxime, ceftriaxone]) + macrolide ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine).

b), c) Toutefois, les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez l'enfant.

3. c)

Un minimum de 14 jours est requis dans le cas de pneumonies communautaires avec signes de gravité (minimum 3 semaines dans le cas particulier des pneumonies à *Legionella*).

4. b), d)

a) Le traitement antibiotique d'une pneumopathie communautaire avec facteur de gravité doit être poursuivi un minimum de 14 jours sous peine de rechute.

b) L'érythromycine peut être remplacée par la josamycine car l'interaction n'existe pas entre la josamycine et la carbamazépine.

c) Si l'enfant est équilibré avec la carbamazépine, il n'est pas souhaitable de changer d'antiépileptique et il est préférable de modifier l'antibiothérapie.

d) Il est possible de conserver l'érythromycine et d'adapter la posologie de carbamazépine en réalisant des dosages plasmatiques de l'antiépileptique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AFSSAPS — ANTIBIOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE EN PRATIQUE COURANTE AU COURS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT. RECOMMANDATIONS, OCTOBRE 2005, <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/rbp/indrbp.htm>.
- ANAE — *Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson (texte court)*. Conférence de consensus du 21 septembre 2000, <http://ANAE.fr>.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY — Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 1730-1754.
- BERGOGNE-BÉRÉZIN E. — Pharmacocinétique pulmonaire des antibiotiques. In : Bergogne-Bérézin E., Brogard J.-M. *Bases biologiques de l'antibiothérapie*. Masson, Paris, 1999, 97-214.
- BONNAUD F., BERNADY A. — Bronchites aiguës, pneumopathies infectieuses aiguës y compris nosocomiales. *Rev Prat.*, 1997, 47, 2173-2183.
- CHARBONNEAU P. — Antibiothérapie empirique des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation assistée. *Presse Méd.*, 1998, 27 (26), 1362-1364.
- DE SALVADOR-GUILLOUËT F. — Infections respiratoires communautaires. In : Bergogne-Bérézin E. *Antibiothérapie en pratique clinique*. Masson, Paris, 1999, 279-286.
- Institut de veille sanitaire — *Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Calendrier vaccinal 2006*, 29-30, 2006, juillet 2006.
- SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE — *Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent, 15^e Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse*, mars 2006 http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Inf_respir_court-2006.pdf.
- POPI — COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES (CMIT). *MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES*, 9^e ÉDITION. VICACTIS PLUS, 2007.
- TOLTZIS P., WITTE M.K., REED M.D. — Lower respiratory tract infections. In : Dipiro J.-Y. *Pharmacotherapy. A physiopathologic approach*. 3rd edition. Appleton & Lange, Stamford, 1996, 1995-2034.
- TRÉMOLIÈRES F. — En pratique : antibiothérapie des pneumopathies communautaires de l'adulte. *Lett. Infect.*, 1998, XIII (5), 220-228.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	982
Physiopathologie	982
Angine	982
Rhinopharyngite	982
Sinusite	983
Otite	983
Médicaments utilisés	983
Pénétration intra-amygdalienne des antibiotiques	983
Diffusion auriculaire des antibiotiques	983
Stratégie thérapeutique	984
Dans le traitement de l'angine	984
Doit-on traiter systématiquement par les antibiotiques une angine ?	984
Traitement antibiotique de l'angine aiguë	984
Traitement de l'angine récidivante	986
Traitement non antibiotique de l'angine	986
Dans le traitement des rhinopharyngites	986
Traitements non antibiotiques	986
Traitement antibiotique des rhinopharyngites	987
Dans le traitement des sinusites	987
Traitement antibiotique	987
Traitement non antibiotique	987
Dans le traitement des otites	987
Traitement antibiotique des otites moyennes aiguës	987
Traitement non antibiotique des otites moyennes aiguës	988
Optimisation thérapeutique	988
Optimisation posologique	988
Prévention de l'iatropathologie	988
Dans le traitement antibiotique	988
Dans le traitement non antibiotique	988
Conseils au patient	989
CE QU'IL FAUT RETENIR	990
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	991
Références bibliographiques	992

48

Traitement des infections respiratoires hautes bactériennes

Chapitre révisé pour cette édition par :

Anne Boyer-Grand

Pharmacien, praticien attaché maître de conférences associé pharmacie clinique, CHU de Clermont-Ferrand, France

Chapitre initialement rédigé par :

Anne Boyer-Grand

François Gimenez[†]

Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris; professeur, pharmacie clinique, faculté de pharmacie Paris-XI, Châtenay-Malabry, France

Joël Depondt

Praticien hospitalier, service ORL, hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

Nous remercions

Sophie Raymond

Interne en pharmacie, département pharmaceutique, CHU de Besançon, France, pour la relecture de ce chapitre

GÉNÉRALITÉS

Les infections respiratoires hautes comprennent principalement les angines, les rhinopharyngites, les sinusites et les otites. Elles entraînent en médecine de ville un grand nombre de prescriptions antibiotiques, pas toujours justifiées, et ont, à ce titre, une incidence écologique et économique préoccupante.

PHYSIOPATHOLOGIE

Angine

C'est une inflammation aiguë de l'oropharynx atteignant les amygdales et souvent les piliers du voile du palais.

Selon l'aspect de la muqueuse pharyngée, sont distinguées :

- les angines érythémateuses, bactériennes ou virales ;
- les angines érythématopultacées, surtout bactériennes ;
- les angines ulcéromembraneuses (de type angine diphthérique) ;
- les angines ulcéronécrotiques, fréquentes au cours des hémopathies ;
- les angines vésiculeuses, herpétiques ou zostériennes, virus *Coxsackie*.

Il faut néanmoins préciser qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'aspect clinique d'une angine et son agent pathogène.

Seules seront considérées dans ce chapitre les angines d'origine bactérienne.

L'angine se caractérise par l'association d'une douleur pharyngée, spontanée ou provoquée par la déglutition, d'une fièvre plus ou moins élevée et d'une modification constante de l'oropharynx qui prend un aspect érythémateux, érythématopultacé, ulcéreux ou pseudomembraneux (DIVAS, 1998).

Il a été estimé qu'environ 9 millions de cas d'angines sont diagnostiqués chaque année en France et que ces angines entraînent environ 8 millions de prescriptions d'antibiotiques, sachant que 5 à 7 millions de ces prescriptions sont inutiles (Peyramond, 1997).

Les angines à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (SGA) qui exposent au risque de rhumatisme articulaire aigu (RAA) et de glomérulonéphrite aiguë sont principalement redoutées.

La fréquence du SGA varie selon l'âge. Elle est évaluée à 21,5 % entre 3 et 15 ans, à 7,5 % entre 15 et 25 ans et à 9,7 % chez les sujets de plus de 25 ans (Cohen, 1996).

► Diagnostic d'une angine à streptocoques β -hémolytiques du groupe A

Il existe deux moyens de diagnostiquer la cause streptococcique d'une angine :

- la culture classique d'un prélèvement pharyngé, demandant plusieurs jours, en pratique peu réalisée en France ; son résultat est obtenu dans un délai de 1 à 2 jours ;

- le test de diagnostic rapide (TDR) qui repose sur des méthodes immunologiques et peut être réalisé dans le cabinet du médecin en quelques minutes. Sa sensibilité est estimée à 80-90 %. Elle varie selon la qualité du prélèvement, l'âge du patient, l'entraînement du médecin le pratiquant et le nombre de colonies de SGA (DIVAS, 1998).

Les tests de diagnostic rapide (TDR), réalisables par le praticien, sont recommandés.

Le principe du test est la mise en présence d'anticorps anti-streptocoque A bêta-hémolytique (apportés par le test) avec des antigènes de surface (molécules spécifiques) de ce streptocoque.

Le test se déroule en 3 phases : le médecin prélève des sérosités sur une amygdale ou sur le pharynx avec un écouvillon (qui ressemble à un grand coton-tige) en faisant attention de ne pas toucher les lèvres, la langue ou les dents. Il laisse tremper l'écouvillon pendant une minute dans un tube à essai dans lequel il aura déposé quelques gouttes de réactifs. Puis, après avoir retiré l'écouvillon du tube, il y met une bandelette réactive pendant 1 min (jusqu'à l'apparition d'un trait rouge).

Si un trait bleu supplémentaire apparaît, le test est positif, il signifie que le prélèvement pharyngé contient des antigènes spécifiques d'un streptocoque A bêta-hémolytique, donc présent et responsable de l'angine.

Dans les études cliniques d'évaluation, ces tests ont une spécificité de 95 % et, pour les plus récents, une sensibilité avoisinant 90 %. Les résultats sont disponibles en 5 min environ.

L'indication du TDR est nuancée : chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans, la pratique de TDR est habituellement inutile, les angines observées à cet âge étant généralement d'origine virale et le streptocoque est plus rarement en cause. De plus, il n'y a pas de RAA décrit avant l'âge de 3 ans (Anonyme, 2005).

Ces tests sont disponibles aux États-Unis et depuis 2002 en France pour tous les médecins généralistes, pédiatres et otorhinolaryngologues sur simple demande auprès de la caisse d'assurance-maladie de leur lieu d'exercice.

Rhinopharyngite

C'est une inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse du rhinopharynx (portion haute du pharynx située au-dessus du voile du palais et en arrière des fosses nasales).

Elle est très fréquente chez l'enfant de 6 mois à 7 ans, est plus souvent d'origine virale mais se surinfecte souvent par des agents de type *Haemophilus*, pneumocoque, streptocoques.

Elle associe à des degrés divers : obstruction nasale, rhinorrhée, toux et fièvre.

L'évolution est le plus souvent simple, c'est-à-dire que les symptômes disparaissent spontanément dans un délai de 7 à 9 jours sans complications. Dans quelques cas (6 à 14 % selon les études), des complications peuvent survenir de type convulsions fébriles ou complications locales (sinusite, otite).

Sinusite

Les formes rencontrées de sinusite varient selon l'âge. Les adultes présentent essentiellement des sinusites maxillaires avec parfois atteinte frontale ou sphénoïdale. L'origine est alors nasale ou dentaire. Chez les nourrissons et les enfants, la sinusite peut se compliquer d'une ethmoïdite (forme grave avec œdème inflammatoire de l'angle interne des orbites de l'œil et des paupières avec risque d'abcès cérébral et de méningite purulente), qui associe fièvre, rhinorrhée purulente et œdème de l'angle interne de l'œil. Elle impose alors l'hospitalisation pour antibiothérapie et éventuellement drainage chirurgical.

L'agent causal est le plus souvent viral (40 %) mais peut également être bactérien (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* chez l'enfant; *Moraxella catarrhalis* chez l'adulte). Les entérobactéries ou le *Pseudomonas aeruginosa* peuvent être plus rarement responsables de sinusites chroniques.

Otite

C'est une inflammation aiguë ou chronique de la caisse du tympan, associant otalgie, otorrhée et hypoacousie.

La forme la plus classique est l'otite pulsatile et fébrile, complication fréquente de la rhinopharyngite chez l'enfant. Toutefois, elle peut revêtir une symptomatologie moins spécifique avec de simples fébricules, des troubles digestifs et une irritabilité.

Les germes les plus fréquemment en cause sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et représentent 60 à 70 % des otites moyennes aiguës (OMA). *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* peuvent être plus rarement rencontrés. Le développement récent des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) est devenu préoccupant sur le plan de la thérapeutique.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Le mécanisme d'action et le spectre d'activité des différents antibiotiques utilisés dans le traitement des infections respiratoires hautes sont présentés dans le chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ». Le présent paragraphe se limite aux propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques et, en particulier, sur leur diffusion intra-amygdalienne pour le traitement des angines et intra-auriculaires dans le traitement des otites.

Pénétration intra-amygdalienne des antibiotiques

Pour être actifs dans le traitement des angines, leurs caractéristiques pharmacocinétiques doivent leur conférer un pouvoir de pénétration intra-amygdalienne (Peyramond, 1997).

► Pénicillines

Elles présentent une pénétration intra-amygdalienne moyenne.

Pénicilline G et amoxicilline. — Les concentrations intra-amygdaliennes représentent le tiers des concentrations sériques. Elles sont largement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) du SGA.

Pénicilline V. — La pénétration intra-amygdalienne est plus faible et variable d'un sujet à l'autre.

► Macrolides

La diffusion tissulaire est excellente pour tous les macrolides avec des concentrations tissulaires intra-amygdaliennes 15 à 80 fois la CMI du SGA.

► Céphalosporines

La pénétration des céphalosporines est globalement meilleure que celles des pénicillines mais elle est variable d'une céphalosporine à l'autre.

Céphalosporines de première génération (C1G). — Le céfaclor et la céfatrizine présentent la meilleure diffusion parmi les C1G avec des concentrations tissulaires égales ou supérieures aux concentrations sériques.

Céphalosporines de deuxième et troisième générations (C2G, C3G). — La diffusion est plus faible que celle des C1G.

Diffusion auriculaire des antibiotiques

► Pénicillines

Le passage intra-auriculaire de l'amoxicilline est excellent et précoce. L'amoxicilline se retrouve dans le liquide auriculaire dès la 30^e minute après une dose orale unique (Quinet, 1999).

► Céphalosporines

La pénétration des céphalosporines au niveau auriculaire est rapide et les concentrations peuvent y atteindre 20 à 60 % des concentrations sériques.

► Macrolides

La pénétration des macrolides « anciens » (érythromycine, josamycine, etc.) dans l'oreille moyenne est très lente avec des concentrations basses, voire nulles jusqu'à deux heures après la prise. Ils ne sont donc pas recommandés dans le traitement des otites.

► Associations à base de sulfamides

Cotrimoxazole. — Le triméthoprime pénètre facilement dans l'oreille moyenne du fait de sa liposolubilité. Les concentrations dans le liquide auriculaire peuvent atteindre 65 à 75 % des concentrations sériques.

Érythromycine/sulfafurazole. — Le sulfafurazole diffuse rapidement dans le liquide auriculaire et peut y atteindre 20 à 30 % des concentrations sériques. La diffusion de l'érythromycine est beaucoup plus lente.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE

Une angine peut être bactérienne ou virale. Aucun symptôme ni signe clinique ne permettent de reconnaître avec certitude une cause bactérienne ou virale pour une angine. L'origine streptococcique d'une angine ne peut être affirmée que par la réalisation de tests de confirmation microbiologiques.

Actuellement en France, 85 % des angines sont traitées par des antibiotiques représentant une dépense estimée à 76 millions d'euros. La justification actuelle d'un traitement antibiotique systématique réside dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu (RAA), des travaux datant des années cinquante ayant démontré l'efficacité de la pénicilline G dans la prévention primaire et secondaire du RAA et dans la prévention des complications suppuratives (phlegmons amygdaliens).

Doit-on traiter systématiquement par les antibiotiques une angine ?

► Traitement antibiotique par voie systémique

Ce chapitre ne concerne que l'angine aiguë à streptocoque du groupe A. Cependant, dans de rares cas, devant le contexte clinique et évolutif, il faut évoquer d'autres causes bactériennes rares d'angine (bacille diphtérique, gonocoque et bactéries anaérobies).

Les antibiotiques sont inutiles dans les angines virales, seuls les patients atteints d'angine à SGA sont justiciables d'un traitement antibiotique (en dehors des très exceptionnelles infections à *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* et à bactéries anaérobies, dont les tableaux cliniques sont de gravité et d'évolution différentes) (Grade A).

Devant une angine érythémateuse ou érythématopultacée, aucun signe ou score clinique n'ayant de valeur prédictive positive et/ou négative suffisante pour affirmer l'origine streptococcique de l'angine (en dehors d'une scarlatine typique), seule la pratique de tests de confirmation microbiologique permet au praticien de sélectionner les patients atteints d'angine à SGA (Grade A).

Les scores cliniques n'ont aucune valeur chez l'enfant. Le score utilisé chez l'enfant de plus de 3 ans est le score de Mac Isaac fondé sur les critères physiopathologiques suivants :

- fièvre > 38 °C = 1 ;
- absence de toux = 1 ;
- adénopathies cervicales sensibles = 1 ;
- atteinte amygdalienne = 1 (augmentation volume ou exsudat) ;
- âge :
 - 15 à 44 ans = 0,
 - ≥ 45 ans = - 1.

Chez l'adulte, un score de Mac Isaac supérieur ou égal à 2 doit conduire à réaliser un TDR (figure 48.1).

En fonction des résultats obtenus avec le test TDR, un traitement antibiotique par voie systémique est recommandé ou non (Anonyme, 2005).

Il est ainsi recommandé devant une angine érythémateuse ou érythématopultacée de pratiquer un TDR chez tous les enfants à partir de 3 ans et chez les adultes ayant un score de Mac Isaac 2 :

- un TDR positif confirme l'étiologie à SGA, et justifie la prescription d'antibiotiques (Grade A) ;
- un TDR négatif chez un sujet sans facteur de risque de RAA ne justifie pas de contrôle supplémentaire systématique par culture, ni de traitement antibiotique (Grade B). Seuls les traitements antalgiques et antipyrétiques sont utiles.

L'efficacité de l'antibiothérapie par voie systémique dans le traitement des angines à SGA permet :

- une accélération de la disparition des symptômes ;
- une éradication du SGA et une diminution de sa dissémination à l'entourage ;
- une prévention du RAA (démontrée pour la pénicilline G injectable) ;
- une prévention des risques suppuratifs (phlegmon amygdalien).

En revanche, il n'est pas prouvé que les antibiotiques préviennent la constitution d'une glomérulonéphrite aiguë (Anonyme, 1999).

► Traitement antibiotique par voie locale

L'Afssaps ayant retiré du marché, depuis le 30 septembre 2005, les antibiotiques locaux administrés dans le nez, la gorge et en bains de bouche, le traitement antibiotique local n'existe plus. Cette mesure a pour objectif de préserver l'efficacité des antibiotiques qui ne doit pas être mise à défaut, notamment par des prises inutiles (Anonyme, 2004 ; 2005).

Traitement antibiotique de l'angine aiguë

(Anonyme, 2005 ; Gonzales, 2006)

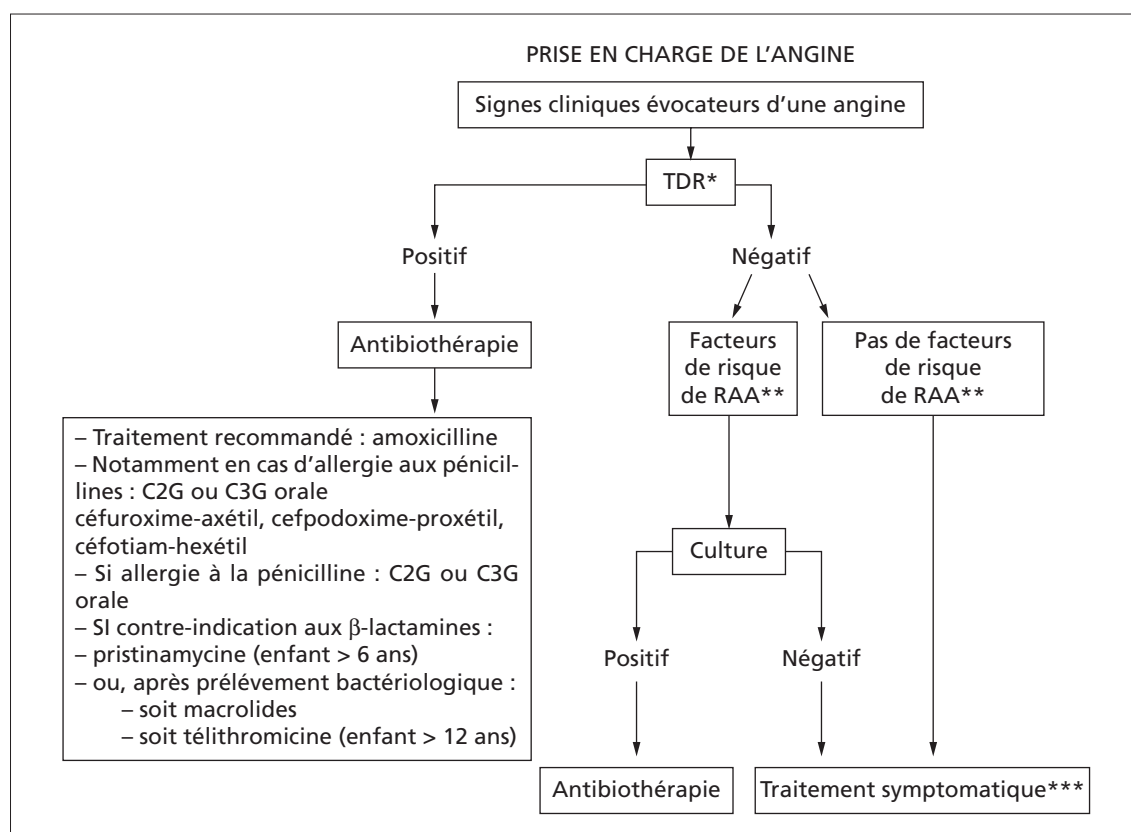
Le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours (Grade B).

Les céphalosporines de 2^e et 3^e générations par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines (Grade A) :

- céfuroxime-axétil : 4 jours ;
- cefpodoxime-proxétil : 5 jours ;
- céfotiam-hexétil : 5 jours.

Les traitements administrés sur une durée de 10 jours, du fait d'une mauvaise observance prévisible, ne sont plus à privilégier. Il s'agit de :

- la pénicilline V, traitement historique de référence, dont le spectre étroit, l'efficacité et la bonne tolérance ont les qualités reconnues ;
- les C1G orales et l'ampicilline, qui sont moins bien tolérées et dont les spectres d'activité sont plus larges ;
- certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine), qui sont moins bien tolérés que la pénicilline et vis-à-vis desquels le pourcentage de résistance bactérienne augmente.



* Réalisation du TDR systématique chez l'enfant et si score de Mac Isaac ≥ 2 chez l'adulte

** Facteurs de risque de RAA :

- antécédent personnel de RAA;
- âge compris entre 5 et 25 ans associé à la notion de séjours en régions d'endémie de RAA (Afrique, Dom-Tom) ou éventuellement à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée) ou à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA.

*** Antalgique et/ou antipyrétique.

Figure 48.1. Stratégie thérapeutique antibiotique en fonction des résultats du TDR (Anonyme, 2005).

L'association amoxicilline-acide clavulanique et le céfixime n'ont plus d'indication (AMM) dans l'angine à SGA.

Le taux actuel de résistance des SGA, en France, aux macrolides et apparentés (entre 16 et 31 %) entraîne une modification des recommandations, c'est-à-dire la réalisation d'un prélèvement bactériologique avant leur utilisation et une restriction de prescription aux patients ayant une contre-indication aux σ -lactamines.

En cas d'allergie aux pénicillines, la stratégie thérapeutique suivante est recommandée (Accord professionnel) :

- allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines : céphalosporines de 2^e et 3^e générations par voie orale;
- contre-indication aux β -lactamines (pénicillines, céphalosporines) : macrolides, kétolides ou pristinamycine.

Les macrolides (ayant une durée de traitement raccourcie validée par l'AMM) ou kétolides sont indiqués après

réalisation d'un prélèvement bactériologique (avec culture et antibiogramme) pour vérifier la sensibilité des SGA. La mise en route du traitement antibiotique peut se faire dès la réalisation du prélèvement sans attendre les résultats. Le traitement sera adapté ultérieurement selon les résultats de l'antibiogramme.

Les durées de prescription recommandées sont les suivantes pour les macrolides :

- azithromycine : 3 jours;
- clarithromycine : 5 jours;
- josamycine : 5 jours.

Pour les kétolides :

- télithromycine : 5 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 12 ans);
- pristinamycine au moins 8 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 6 ans).

La persistance des symptômes après 3 jours doit conduire à faire réexaminer le patient (Accord professionnel).

En cas d'échec clinique, il n'y a pas de consensus pour la prise en charge thérapeutique. Un avis spécialisé en ORL, pédiatrie, ou infectiologie peut être nécessaire.

Traitement de l'angine récidivante

Elle est définie par un nombre de 7 épisodes d'angine ou plus sur une année, ou de 10 durant les 2 à 3 dernières années. Le traitement est antibiotique ou chirurgical.

► Traitement antibiotique

Les antibiotiques prescrits dans les angines aiguës ont également leur place dans le traitement des infections récidivantes.

L'association amoxicilline, acide clavulanique 1 g toutes les 8 heures per os ou céfuroxime-axétil 250 mg toutes les 12 heures ou céfixime 200 mg toutes les 12 heures sont utilisés en pratique courante. La clindamycine est également très utilisée aux États-Unis et Canada. Elle présente l'avantage d'éradiquer le SGA et de réduire le nombre de souches bactériennes productrices de β -lactamases (Peyramond, 1997).

La durée du traitement est préférentiellement de 10 jours, à l'exception du cefpodoxime ayant obtenu l'AMM pour un traitement court de 5 jours.

► Amygdalectomie

L'intervention chirurgicale doit rester aujourd'hui exceptionnelle et concerne des patients, présentant des angines récidivantes malgré les traitements médicaux. Ces dernières peuvent entraîner dans 10 à 25 % des cas des modifications du tissu amygdalien conduisant à des amygdales scléro-atrophiques d'accès difficile aux antibiotiques et siège de microabcès. Cette indication d'amygdalectomie doit également prendre en compte l'importance chez les enfants de l'absentéisme scolaire, du retard staturo-pondéral et de la demande des parents (Reyt, 1997).

Traitement non antibiotique de l'angine

Traitement antipyrétique et antalgique. — Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques et antipyrétiques, sont recommandés. Par contre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire et les corticoïdes par voie générale ne sont pas préconisés, en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables.

Traitement immunomodulateur. — Les propriétés immunomodulatrices de cures thermales associant une aérosolthérapie et des douches pharyngées d'eau thermale soufrée, chloro-carbonée ou sodique n'ont jamais été clairement démontrées chez l'homme (Reyt, 1997); seules des études expérimentales ont montré des propriétés immunostimulantes chez l'animal.

DANS LE TRAITEMENT DES RHINOPHARYNGITES

Le traitement de la rhinopharyngite non compliquée est essentiellement symptomatique et a pour objectif la disparition de la fièvre, de la rhinorrhée et de l'obstruction nasale. Le traitement antibiotique ne se justifie que dans les cas compliqués.

Traitements non antibiotiques

► Traitement de la fièvre

La fièvre peut être combattue par les moyens non médicamenteux classiques (bains d'eau tiède, boissons abondantes) ou par les antipyrétiques (paracétamol, aspirine).

► Traitement de l'obstruction nasale

Il est important car l'obstruction constitue non seulement une gêne pour l'enfant mais aussi un risque de dyspnée et de difficulté d'alimentation. Elle peut être combattue par :

- les vasoconstricteurs par voie nasale : ils ont un effet immédiat par effet sympathomimétique. Ils sont à base d'éphédrine et dérivés ou de dérivés imidazolés (naphazoline, fénoxazoline, tymazoline, oxymétazoline, etc.). Ils sont indiqués chez l'enfant après 12 ans (une seule spécialité a encore gardé une AMM, à ce jour entre 3 et 12 ans) (Anonyme, 2005);
- les AINS à doses anti-inflammatoires et les corticoïdes par voie générale n'ont pas de place dans le traitement des rhinopharyngites aiguës non compliquées (Anonyme, 2005);
- les antihistaminiques anti-H1, de délai d'action long.

Ces différents médicaments peuvent être administrés par voie locale par application dans les fosses nasales ou par voie orale générale. Nombre des décongestionnants utilisables par voie orale renferment également un antipyrétique de type paracétamol ou aspirine.

► Traitement de la rhinorrhée

Le meilleur traitement est le mouchage mais il est parfois difficile de l'obtenir de façon efficace chez les enfants. Différents systèmes ont été mis au point (mouche-bébé, aspirateurs, etc.). Il est important que ces systèmes ne provoquent pas d'aspirations trop importantes pour éviter l'irritation des muqueuses nasales. Le mouchage ou l'aspiration peut être facilité par l'adjonction de gouttes nasales. Ces gouttes nasales doivent être aqueuses car les gouttes huileuses risquent de ralentir le transport muco ciliaire. Le plus simple est d'utiliser du sérum physiologique en unidoses. Les flacons compte-gouttes sont à proscrire car le compte-gouttes risque de prélever des bactéries et souiller la solution à instiller.

Plusieurs préparations nasales renferment également des antiseptiques (ammoniums quaternaires, sels d'argent, acides aliphatiques). L'efficacité de l'adjonction de tels produits reste à démontrer.

L'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses anti-inflammatoires et des corticoïdes par voie générale n'est pas démontrée.

Traitement antibiotique des rhinopharyngites

L'antibiothérapie n'est pas justifiée dans la rhinopharyngite aiguë non compliquée, chez l'adulte comme chez l'enfant. Son efficacité n'a pas été démontrée ni sur la durée des symptômes ni pour la prévention des complications, même en présence de facteurs de risque (Anonyme, 2005). Une antibiothérapie n'est justifiée qu'en cas de complications avérées, supposées bactériennes : otite moyenne aiguë ou sinusite. La survenue d'une infection respiratoire basse telle que bronchite, bronchiolite ou pneumopathie n'est pas considérée comme une complication ou une surinfection d'une rhinopharyngite.

Les patients présentant des facteurs de risque de complication doivent être avertis de la nécessité de recontacter le médecin en présence de signes évocateurs de la survenue d'une complication bactérienne (gêne respiratoire, fièvre persistante au-delà de 3 jours, persistance de la toux, de la rhinorrhée et de l'obstruction nasale au-delà de 10 jours, conjonctivite purulente, œdème palpébral, troubles digestifs et éruption cutanée).

DANS LE TRAITEMENT DES SINUSITES

Traitement antibiotique

Chez l'enfant, le traitement antibiotique est indiqué d'emblée dans les formes aiguës sévères de sinusite maxillaire purulente ou frontale (Grade C) (Anonyme, 2005).

Les complications des sinusites sont rares mais suffisamment graves pour justifier un traitement antibiotique systématique. Ces complications peuvent être de type méningo-encéphaliques (méningites, abcès cérébraux, thrombophlébites du sinus caverneux) ou de type orbitaire (abcès orbitaires ou périorbitaires) (Gehanno, 1997). Elles concernent les sinusites ethmoïdales, frontales, sphénoïdales ou les pansinusites. Les germes les plus fréquemment responsables sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Branhamella catarrhalis* (ex. *Moraxella catarrhalis*).

L'antibiothérapie de première intention comporte l'un des antibiotiques suivants, administré par voie orale (Accord professionnel) :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique ;
- les céphalosporines orales de 2^e génération (céfuroxime-axétil) et certaines céphalosporines orales de 3^e génération (cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) ;
- en cas de contre-indication aux β -lactamines, la pristinamycine (à partir de 6 ans), la télichromycine.

Les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou moxifloxacine) doivent être réservées aux situations cliniques les plus sévères et susceptibles de complications graves telles que les sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, pansinusite ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires.

La durée du traitement des sinusites maxillaires aiguës purulentes est habituellement de 7 à 10 jours (Grade C). Elle peut être raccourcie à 5 jours pour le céfuroxime-axétil, le céfotiam-hexétil, le cefpodoxime-proxétil, la télichromycine et à 4 jours pour la pristinamycine (Anonyme, 2005).

Traitement non antibiotique

Le traitement antibiotique doit être systématiquement accompagné d'un traitement décongestionnant local ou général afin d'assurer une reperméabilisation des sinus, vasoconstricteur ou anti-inflammatoire. Les antalgiques en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale : 5 jours) et lavages de nez peuvent être proposés. Les corticoïdes par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : 7 jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace uniquement dans les sinusites aiguës hyperalgiques. L'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire n'est pas démontrée dans cette pathologie (Anonyme, 2005).

DANS LE TRAITEMENT DES OTITES

Traitement antibiotique des otites moyennes aiguës

Le traitement antibiotique systématique des OMA a pour but d'éviter les complications de type méningo-encéphalite encore fréquentes (Zernotti, 2005). Il est systématique avant l'âge de 2 ans. Certains pays ne le prescrivent après cet âge qu'en cas d'évolution prolongée ou défavorable. La stratégie thérapeutique repose sur des données microbiologiques sur les deux germes le plus souvent impliqués dans les OMA et sur des corrélations bactério-cliniques (Gehanno, 1997).

L'efficacité d'un traitement prolongé (6 mois) par sulfamide, dans la prévention de récurrences d'OMA, n'a donné aucun résultat concluant chez l'enfant de moins de 2 ans (Kolvinen, 2004).

Chez l'enfant de plus de 3 mois, il est recommandé d'instaurer une monothérapie par voie orale (Grade B). Les principales bactéries cause d'une OMA purulente sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* (ex. *Moraxella catarrhalis*). Parmi les souches isolées, plus de 60 % des souches de pneumocoques présentent une sensibilité anormale aux β -lactamines et sont résistantes aux macrolides. La molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline est l'amoxicilline. Cependant, les OMA purulentes étant traitées sans examen bactériologique, les autres bactéries (*H. influenzae*, *B. catarrhalis*) jouant un rôle important, les antibiotiques recommandés sont :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique (80 mg/kg/jour d'amoxicilline) ;
- ou le cefpodoxime-proxétil ;
- ou le céfuroxime-axétil.

Dans le cadre du syndrome otite-conjonctivite orientant vers *H. influenzae*, le cefpodoxime-proxétil est le traitement de première intention.

En cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines, le cefpodoxime-proxétil ou le céfuroxime-axétil sont recommandés.

En cas de contre-indication aux β -lactamines, le choix est le suivant :

- enfant de moins de 6 ans : association érythromycine-sulfafurazole ; cependant il existe un risque d'échec

bactériologique important compte tenu du niveau de résistance du pneumocoque vis-à-vis des deux composants de cet antibiotique ;

– enfant de plus de 6 ans : pristinamycine.

La ceftriaxone peut également être utilisée en injection IM unique à la dose de 50 mg/kg/jour dans l'otite de l'enfant et du nourrisson, lorsque le traitement oral est impossible, et peut être poursuivie 3 jours en cas d'échec préalable d'un traitement de 72 heures mais doit rester exceptionnelle et conforme au libellé de l'AMM (Grade B).

La durée du traitement des OMA est empiriquement de 8 à 10 jours chez l'enfant de moins de 2 ans, de 5 jours après cet âge (Grade A). Des durées de traitement plus brèves de l'ordre de 5 jours ont été proposées mais n'ont pas fait l'objet de validation (Géhanho, 1997).

Traitement non antibiotique des otites moyennes aiguës

► Traitements par voie générale

• Traitement antalgique et antipyrétique

Un traitement antalgique antipyrétique est recommandé (*American Academy of Pediatrics*, 2004). Le traitement de la douleur de l'OMA est essentiel, surtout dans les premières 24 heures, avant de discuter le traitement antibiotique. Dans cette pathologie, l'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses anti-inflammatoires et des corticoïdes n'est pas démontrée. La vaccination antipneumococcique ne remet pas, pour l'instant, en cause les choix thérapeutiques.

• Mucolytiques et décongestionnants par voie générale

Ils n'ont aucun intérêt (Anonyme, 2005).

► Traitements locaux

Les antibiotiques et antiseptiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité par voie auriculaire. Les solutions auriculaires renfermant des décongestionnants et des anesthésiques locaux peuvent se justifier dans les otites congestives simples (X^e Conférence de consensus, 1996). Les gouttes auriculaires contenant des antibiotiques n'ont aucune indication dans l'OMA et sont réservées au traitement des otites externes.

► Traitements mécaniques et chirurgicaux

• Paracentèse

En cas d'otite aiguë persistante sur fond d'otite séreuse connue, il est recommandé de faire une paracentèse à visée diagnostique car la persistance d'un même germe au cours de deux poussées successives suggère que le traitement antibiotique initial ne soit pas adapté.

• Adénoïdectomie

Elle permet l'éradication d'un foyer infectieux et d'une obstruction tubaire chronique entraînant des otites à répétition (au moins 3 épisodes par an). Après échec du traitement médical, un traitement chirurgical doit être envisagé chez un enfant ayant une otite séromuqueuse compliquée ou symptomatique responsable d'une perte d'audition

significative et d'un retentissement sur la vie courante (troubles du comportement, douleurs récurrentes, troubles du langage, difficultés d'apprentissage, récurrences d'otites moyennes aiguës).

• Aérateurs transtympaniques

Ils permettent de restaurer la ventilation des cavités de l'oreille moyenne et empêchent ainsi la répétition des épanchements. La pose de ces aérateurs peut se faire lors d'une adénoïdectomie ou en cas d'échec de cette dernière (X^e Conférence de consensus, 1996).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Les posologies présentées dans le tableau 48.1 concernent les seuls antibiotiques recommandés dans le traitement des infections respiratoires hautes.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Dans le traitement antibiotique

► Antibiotiques par voie générale

Se reporter aux chapitres 44 (« Généralités sur les antibiotiques ») et 45 (« Principes d'utilisation des antibiotiques »).

► Antibiotiques par voie locale

Surdité, troubles de l'équilibre/solution auriculaire renfermant des aminosides. — Ces effets peuvent survenir en cas d'administration chez les patients ayant subi une destruction tympanique. Dans ce cas, la mise en contact de l'antibiotique avec l'oreille interne peut provoquer des phénomènes irréversibles d'ototoxicité.

QUE FAIRE ? Il est particulièrement important de vérifier l'intégrité du tympan avant d'envisager l'utilisation de solutions auriculaires contenant un aminoside. La destruction tympanique est une contre-indication majeure de ces solutions.

Dans le traitement non antibiotique

► Vasoconstricteurs

(décongestionnants par voie orale ou locale)

Effet rebond congestif. — Cet effet survient parfois rapidement (quelques minutes) après l'application. Le mécanisme est inconnu

QUE FAIRE ? Cet effet ne doit surtout pas entraîner une augmentation de posologie car le phénomène risque de s'amplifier et de provoquer une rhinite médicamenteuse avec des lésions muqueuses irréversibles (Perearnau, 2003) En cas de survenue, le traitement par les vasoconstricteurs doit être arrêté.

Effets systémiques cardiovasculaires (hypertension artérielle, tachycardie). — Ces effets peuvent survenir après administration par voie orale ou locale.

Tableau 48.1. Schémas posologiques des antibiotiques dans le traitement des angines, sinusites et otites moyennes aiguës.

Antibiotiques	Infections	Posologies par jour	Nbre prises/j	Durée (j)
pénicilline V	Angine	50 000 U/kg ou 3 MU	2-3	10
amoxicilline	Angine	50 mg/kg ou 2 g	2	6
	OMA	100 mg/kg	3	
extencilline IM	Angine	Ad : 1,2 MU - Enf (< 25 kg) : 0,6 MU	1	1
macrolides (sauf azithromycine) érythromycine josamycine spiramycine roxithromycine clarithromycine dirithromycine azithromycine	Angine	Enf : 30-50 mg/kg; Ad : 2-3 g	2-4	10
		Enf : 30-50 mg/kg; Ad : 1-2 g		5
		Enf : 0,15-0,3 MU/kg; Ad : 6-9 MUI	1	5 (AMM)
		Enf : 5-8 mg/kg; Ad : 300 mg		10
		Enf 15 mg/kg; Ad : 0,5-1 g		3
		Ad : 0,5 g 500 mg		
pristinamycine	Sinusite	Eft (> 6 ans) : 50 mg/kg; Ad : 2 g	3	4
co-amoxiclav	OMA, sinusite	80 mg/kg	3	8-10
C1G	Angine-OMA, sinusite	25-50 mg/kg 20-40 mg/kg	2-3	8-10
céfuroxime axétil	OMA, sinusite	Enf : 30 mg/kg; Ad : 500 mg	2	4-5
céfixime	OMA, sinusite	8 mg/kg	2	8-10
cefopodoxime proxétil	OMA, sinusite	8 mg/kg	2	8-10
ceftriaxone IM	OMA	50 mg/kg	1	1-3
érythromycine/sulfafurazole	OMA sf PSDP	50 mg/kg en érythromycine	3	8-10
cotrimoxazole	OMA	30 mg/kg (en sulfaméthoxazole)	2	8-10

QUE FAIRE ? Il est important de respecter les limites d'âge de ces produits (3 ans, voire 30 mois pour les dérivés de l'éphédrine et 7 ans pour les dérivés imidazolés). Il est préférable de ne pas utiliser ces produits chez les patients hypertendus, coronariens et hyperthyroïdiens.

► Corticoïdes locaux (tixocortol pivalate)

Allergie ou sécheresse de la muqueuse nasale. — Il s'agit d'un corticoïde local dénué d'effets systémiques. Ces effets se limitent donc à la muqueuse nasale.

QUE FAIRE ? Ces effets sont réversibles et cèdent à l'arrêt du traitement.

CONSEILS AU PATIENT

► Éducation des parents sur l'antibiothérapie dans les infections supérieures de l'enfant

• Nécessité d'une antibiothérapie ?

La grande majorité des parents confondent volontiers antipyrétique et antibiotique. Il est important d'expliquer aux parents qu'une fièvre chez l'enfant est le plus souvent un phénomène naturel de défense bénin. En cas de rhinopharyngite avec fièvre, ils doivent savoir que dans la très grande majorité des cas, les antibiotiques sont inutiles. En revanche, il est aussi important de leur expliquer que la fièvre ne doit en prin-

cipe pas durer plus de 3 à 4 jours et qu'ils doivent reconsulter le médecin si la fièvre persiste et si le comportement de l'enfant change (toux, insomnie, anorexie, tristesse, etc.).

• Durée d'une antibiothérapie

Il est nécessaire d'expliquer aux parents de patients enfants ou aux patients adultes que la durée du traitement prescrite doit être impérativement respectée. Il peut leur être expliqué par des mots simples qu'en cas de mauvaise observance, les risques de rechute sont importants et que les antibiotiques risquent de devenir inefficaces.

► Prévention des otites et rhinopharyngites récidivantes

Un certain nombre de conseils peut être donné aux parents afin d'éviter les récurrences d'otites et rhinopharyngites chez les enfants :

- l'allaitement maternel, exclusif ou mixte, doit être encouragé, même de courte durée car il a un rôle préventif ;
- la mise en collectivité doit être retardée de préférence après l'âge de 6 mois. Si possible, cette mise en collectivité doit être évitée dans la période hivernale ;
- la responsabilité du tabagisme passif n'a pas été clairement démontrée dans la survenue des otites récidivantes mais les effets nocifs pulmonaires sont bien connus. De ce fait, il est important d'encourager les familles à cesser leur tabagisme.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Infections respiratoires hautes bactériennes

Trois classes d'antibiotiques sont recommandées : pénicillines (pénétration moyenne dans les amygdales, excellente au niveau auriculaire), macrolides (diffusion intra-amygdalienne excellente mais très lente dans les oreilles), et céphalosporines (bonne pénétration amygdalienne [C1G] mais variable; rapide et bonne dans les oreilles).

Angine

La mise à disposition du test de diagnostic rapide TDR en France a modifié les recommandations en termes de traitement :

- antibiothérapie systématique en cas de TDR positif;
- confirmation d'un test négatif dans un contexte à risque de rhumatisme articulaire aigu (RAA) par une mise en culture et antibiothérapie en cas de résultat positif de cette culture;
- pas d'antibiothérapie en cas de TDR négatif sans facteur de risque de RAA.

En cas d'angine aiguë. — Le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours (Grade B).

Les céphalosporines de 2e et 3e générations par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines (Grade A). Certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine) peuvent être utilisés en cas d'allergies croisées aux β -lactamines et aux céphalosporines. Les durées de prescription recommandées sont les suivantes : 3 jours pour l'azithromycine, 5 jours pour la clarithromycine, la josamycine, la télithromycine.

En cas d'échec clinique, il n'y a pas de consensus pour la prise en charge thérapeutique. Un avis spécialisé en ORL, pédiatrie, ou infectiologie peut être nécessaire. Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques et antipyrétiques, sont recommandés. Par contre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire et les corticoïdes par voie générale ne sont pas préconisés.

Rhinopharyngite

C'est une inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse du rhinopharynx. Le traitement est essentiellement symptomatique si la rhinopharyngite n'est pas compliquée : disparition de la fièvre par des moyens non médicamenteux (antipyrétiques), de la rhinorrhée et de l'obstruction nasale.

Traitement antibiotique recommandé en cas de rhinopharyngite compliquée.

Sinusites

Elles sont souvent virales (40 %), parfois bactériennes (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*) et donnent des complications rares mais graves.

Traitement antibiotique d'emblée chez l'enfant dans les formes aiguës sévères de sinusite maxillaire purulente ou frontale (Grade C) :

- association amoxicilline-acide clavulanique;

- C2G (céfuroxime-axétile) et certaines C3G orales (cefprozime-proxétile, céfotiam-hexétile);
- en cas de contre-indication aux β -lactamines : pristnamycine (à partir de 6 ans), télithromycine.

La durée du traitement des sinusites maxillaires aiguës purulentes est de 7 à 10 jours (Grade C). Elle est réduite à 5 jours pour le céfuroxime-axétile, le céfotiam-hexétile, le cefprozime-proxétile, la télithromycine et 4 jours pour la pristnamycine.

Le traitement antibiotique doit être systématiquement accompagné d'un traitement décongestionnant local ou général afin d'assurer une reperméabilisation des sinus : vasoconstricteur ou anti-inflammatoire.

Otite

C'est une inflammation aiguë ou chronique de la caisse du tympan avec otalgie, otorrhée et hypoacousie, causée par *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* et, plus rarement *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Traitement antibiotique. — Il est systématique avant l'âge de 2 ans et dure 8 à 10 j; après 2 ans, la durée est de 5 jours. Chez l'enfant de plus de 3 mois, il est recommandé d'instaurer une monothérapie par voie orale (Grade B). La molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline est l'amoxicilline.

Dans le cadre du syndrome otite-conjonctivite orientant vers *H. influenzae*, le cefprozime-proxétile est le traitement de première intention.

En cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines, le cefprozime-proxétile ou le céfuroxime-axétile sont recommandés.

En cas de contre-indication aux β -lactamines :

- enfant de moins de 6 ans : association érythromycine-sulfafurazole; cependant il existe un risque d'échec bactériologique important compte tenu du niveau de résistance du pneumocoque vis-à-vis des deux composants de cet antibiotique;
- enfant de plus de 6 ans : pristnamycine.

La ceftriaxone peut être utilisée en injection IM unique à la dose de 50 mg/kg/jour dans l'otite de l'enfant et du nourrisson, lorsque le traitement oral est impossible, et peut être poursuivie 3 jours en cas d'échec préalable d'un traitement de 72 heures mais doit rester exceptionnelle et conforme au libellé de l'AMM (Grade B).

Traitement non antibiotique des otites moyennes aiguës :

- traitement antalgique antipyrétique;
- paracétamol : en cas d'otite aiguë sur fond d'otite séreuse connue;
- adénoïdectomie pour éradiquer un foyer infectieux entraînant des otites à répétition;
- aérateurs transtympaniques, restaurant la ventilation des cavités de l'oreille moyenne.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Angine. D.S., 8 ans, présente une fièvre à 39,2 °C et se plaint de maux de gorge depuis 3-4 jours. Sa mère consulte le pédiatre et lui précise que son enfant ne se nourrit pas bien car la douleur semble plus intense au moment de la déglutition.

À l'examen, le pédiatre observe une muqueuse pharyngée enflammée. Les amygdales sont volumineuses et recouvertes d'un dépôt blanchâtre.

D'après la mère, son enfant n'a pas eu d'angine depuis au moins 2 ans.

QUESTIONS

1. Selon les signes cliniques observés chez l'enfant, que peut diagnostiquer de façon certaine le pédiatre ?

- a) Une angine bactérienne.
- b) Une angine virale.
- c) Une angine érythématopultacée.
- d) Une angine à streptocoque β -hémolytique du groupe A.

Le pédiatre décide d'entreprendre un traitement médicamenteux de l'angine diagnostiquée.

2. Quelles sont les affirmations exactes concernant l'angine de l'enfant D.S. ?

- a) Il faut traiter systématiquement par un antibiotique *per os*.
- b) Il faut traiter par antibiotiques locaux toutes les angines bactériennes.
- c) Il faut éviter toute préparation locale à base de corticoïde.
- d) La fièvre peut être combattue par l'administration de paracétamol.

Le pédiatre décide de prescrire un antibiotique par voie orale.

3. Parmi les antibiotiques suivants, lesquels sont adaptés au traitement de l'angine ?

- a) L'ofloxacine.
- b) La phénoxyméthyl pénicilline.
- c) L'azithromycine.
- d) La gentamicine.
- e) L'association amoxicilline-acide clavulanique.

4. Quelles sont les durées possibles de traitement ?

- a) 5 jours.
- b) 3 jours.
- c) 8 jours.
- d) Une prise unique.

RÉPONSES

1. c)

Compte tenu des signes décrits précédemment, seule une angine érythématopultacée peut être diagnostiquée. Le caractère bactérien ou viral ne peut jamais être affirmé d'après les seuls signes cliniques.

De même, pour affirmer l'origine streptococcique d'une angine, il est impossible de se passer d'un test de confirmation microbiologique (mise en culture, dont le résultat n'est disponible que quelques jours plus tard ou TDR).

2. b), d)

a) En raison du risque de RAA inhérent au SGA, seuls les patients atteints d'angines bactériennes à SGA objectivées par un TDR positif sont justiciables d'un traitement antibiotique. Certaines situations exceptionnelles évoquant un contexte de risque de RAA (antécédents personnels de RAA, âge entre 5 et 25 ans associé à la notion de séjour en zones d'endémie : Afrique, Dom-Tom) nécessitent même si le TDR est négatif une mise en culture d'un prélèvement pharyngé. Si celle-ci est positive, une antibiothérapie est instaurée.

b) L'Afssaps en septembre 2005 a supprimé la commercialisation des antibiotiques locaux par voie nasale et oropharyngée afin de réduire les phénomènes de résistance aux antibiotiques.

c) Des études comparant le pivalate de tixocortol à un placebo ou à un traitement anti-inflammatoire par voie générale ont montré l'intérêt du corticoïde pour accélérer la disparition des symptômes douloureux et de la dysphagie.

d) La fièvre peut être combattue par des moyens non médicamenteux (bains tièdes, etc.) ou par l'administration d'antipyrétiques, de préférence de type paracétamol chez l'enfant.

3. b), c)

Dans le traitement des angines, les pénicillines, les macrolides et les céphalosporines sont recommandés du fait de leur efficacité sur les germes classiquement rencontrés et de leur assez bonne diffusion intramygdalienne.

L'amoxicilline pendant 6 jours reste le traitement de référence. En cas de contre-indication aux pénicillines, les céphalosporines orales de 2^e et 3^e génération peuvent être utilisées. La pénicilline V en raison d'une durée de traitement longue (10 jours) n'est plus à privilégier.

L'association amoxicilline-acide clavulanique et le céfixime n'ont plus d'indications dans les angines SGA.

Les macrolides et apparentés (kétolides) doivent être réservés aux patients ayant une contre-indication aux β -lactamines.

Les fluoroquinolones ne sont pas indiquées dans l'angine et sont contre-indiquées chez l'enfant.

4. a), b), c)

La durée de traitement recommandée (AMM) pour la majorité des antibiotiques dans le traitement de l'angine non récidivante est de 6 jours pour l'amoxicilline, 8 jours pour la pristinamycine. Toutefois, l'azithromycine a reçu récemment une autorisation pour une durée de 3 jours, d'autres macrolides et apparentés 5 jours.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS — Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Paediatrics*, 2004, 113, 1451-1465.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. — Statements of American Heart Association-Council in rheumatic fever and congenital heart disease : protection of rheumatic fever patients. *JAMA*, 1953, 151, 141-143.
- ANONYME. — *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes. Argumentaire* (texte court). Agence du médicament, Afssaps, octobre 2005.
- ANONYME. — *Antibiothérapie locale en ORL. Argumentaire*. Agence du médicament, Afssaps, juillet 2004.
- COHEN R. *et al.* — Le traitement de l'angine. *Ann. Oto-laryngol. Chir. Cervico-fac.*, 2005, 122 (2), 59-62.
- COHEN R., FRÉMAUX A., DE GOUVELLO A., DEFORCHE D., LEVY C., WADBLED D., DE LA ROCQUE F., VARON E., GESLIN P. — Sensibilité *in vitro* de souches de *Streptococcus pyogenes* récemment isolées d'angines communautaires. *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26, 765-769.
- DAVID L. — Le rhumatisme articulaire aigu. Diagnostic et traitement. *Arch. Pédiatr.*, 1998, 5, 681-686.
- DIVAS GROUPE (DIALOGUES SUR LES INFECTIONS DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES). — Pour une évaluation de l'angine streptococcique : du diagnostic au traitement. *Lett infectiol*, 1998, XIII (8), 377-380.
- GEHANNO P., BARRY B. — Traitement antibiotique des infections ORL aiguës. *Med. Ther.* 1997, 3, 108-112.
- GÉHANNO P., COHEN R., BARRY B. — Otite moyenne aiguë : une antibiothérapie est-elle nécessaire ? Laquelle en première intention ? Pour quelle durée ? *Med. Mal. Infect.*, 1997, 27, 397-407.
- GONZALEZ DE DIOS J., OCHOA SANGRADOR C., ALVAREZ CALATAYUD G. — Rational management of antibiotherapy in ORL infections in children : critical review of the best scientific evidences. *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, 2006, 57 (2), 66-81.
- KOIVUNEN P., UHARI M., LUOTONEN J. *et al.* — Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years : randomised controlled trial. *BMJ*, 2004, 328, 487-491.
- NARCY P. — Anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes) dans l'otite aiguë pour prévenir l'otite séreuse. *Med. Mal. Infect.*, 1997, 27, 408-411.
- OLIVIER C., PORTIER H., COHEN R., SCHLEMMER B., BOUCOT I., PEYRAMOND D. — Rhumatisme articulaire aigu : Résultats d'une enquête nationale (1995-1997). *Bull. Épidémiologie Hebdomadaire*, 1999, 12, 1-6.
- PEREARNAU P.L., HESSEMAN H., WEILL G. — Le recours aux vasoconstricteurs dans les affections ORL bénignes de l'enfant : une pratique banale aux risques sous-estimés. *Rev. Med. Ass. Maladie*, 2003, 34 (1), 33-40.
- PEYRAMOND D., RAFFI F., LUCHT F., LEBOUCHER G. — Traitements antibiotiques des angines. Indications, modalités, durées. *Med. Mal. Infect.*, 1997, 27, 434-449.
- QUINET B. — Pharmacocinétique tissulaire ORL des antibiotiques. In : Bergogne-Bérézin E., Brogard J.-M., *Bases biologiques de l'antibiothérapie*. Masson, 1999, Paris, 215-222.
- REYT E. — Y a-t-il une place pour les traitements locaux de l'angine ? *Med. Mal. Infect.*, 1997, 27, 450-455.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	994
Physiopathologie	994
Médicaments utilisés	994
Antibiotiques	994
Antifongiques	994
Traitement des vulvo-vaginites infectieuses	994
Vaginose bactérienne	994
Physiopathologie	994
Critères de choix thérapeutique	994
Trichomonase vaginale	995
Physiopathologie	995
Critères de choix thérapeutique	995
Conseils aux patientes	995
Vulvo-vaginite à <i>Candida</i>	996
Physiopathologie	996
Critères de choix thérapeutique	996
Conseils aux patientes	997
Traitement de la salpingite aiguë	997
Physiopathologie	997
Critères de choix thérapeutique	998
Traitement des infections intra-amniotiques (chorioamniotite)	998
Physiopathologie	998
Critères de choix thérapeutique	998
Traitement des infections post-partum (endométrite)	999
Physiopathologie	999
Critères de choix thérapeutique	999
Optimisation thérapeutique	1000
Antibiotiques utilisés	1000
Antifongiques utilisés	1000
CE QU'IL FAUT RETENIR	1000
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1001
Références bibliographiques	1003

49

Traitement des infections gynécologiques

Ema Ferreira

*B. Pharm., M. Sc.,
Pharm.D. Pharmacien-clinicien,
professeur agrégé de clinique,
chaire pharmaceutique famille Louis-Boivin,
CHU Sainte-Justine/université de Montréal,
Québec, Canada*

Nous remercions

Natacha Chaumard

*Interne en pharmacie, département pharmaceutique,
CHU de Besançon,
pour la relecture de ce chapitre*

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Les infections gynécologiques sont parmi les raisons de consultation chez le gynécologue les plus fréquentes. La microbiologie du tractus génito-urinaire (TGU) inférieur de la femme est complexe. En effet, chaque gramme de sécrétion vaginale contient 10^9 colonies bactériennes. Plusieurs facteurs peuvent influencer la quantité et le comportement de ces micro-organismes comme :

- l'activité sexuelle ;
- le cycle menstruel ;
- la grossesse ;
- les chirurgies et l'utilisation des antibiotiques.

Le TGU supérieur est normalement stérile mais les bactéries peuvent monter dans la cavité utérine, les trompes de Fallope et dans le péritoine pelvien durant les menstruations, l'utilisation d'instruments, la présence de corps étrangers (stérilets) et les chirurgies.

Ce chapitre traitera des infections du TGU inférieur telles que les vulvo-vaginites infectieuses (notamment, la vaginose bactérienne, la trichomonase et la vulvo-vaginite à *Candida*) et des infections du TGU supérieur telles que la salpingite aiguë, la chorioamnionite et l'endométrite.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Antibiotiques

Les antibiotiques les plus classiquement utilisés dans les infections gynécologiques se limitent à la classe des nitroimidazolés ; pour plus de précisions sur leurs propriétés (mécanisme d'action, spectre antibactérien, etc.) se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

Antifongiques

Les antifongiques utilisés dans le traitement des infections gynécologiques se limitent aux dérivés imidazolés, triazolés et polyènes et sont décrits dans le chapitre 55 « Traitement des candidoses ».

TRAITEMENT DES VULVO-VAGINITES INFECTIEUSES

Les vulvo-vaginites infectieuses (VVI) sont la cause la plus fréquente de consultation médicale chez la femme, représentant 4 millions de visites chez le médecin par année aux États-Unis. Les VVI les plus communes sont la vaginose bactérienne, la trichomonase et la vulvo-vaginite à *Candida* et seront discutées dans cette section (tableau 49.1).

VAGINOSE BACTÉRIENNE

La vaginose bactérienne (VB) anciennement connue sous le nom de vaginite non spécifique ou vaginite à *Gardnerella* est l'infection vaginale la plus commune. La VB est un syndrome clinique caractérisé par des sécrétions vaginales modérées et malodorantes avec ou sans symptômes. La VB n'est pas considérée généralement comme une infection transmise sexuellement.

Physiopathologie

La VB est causée par une altération de la flore vaginale résultant de la diminution des lactobacilles et d'une augmentation des bactéries anaérobies, de *Mycoplasma hominis* et de *Gardnerella vaginalis*. La raison de cette altération de la flore vaginale n'est pas connue ; il est stipulé que l'alcalinisation causée par des relations sexuelles fréquentes et des douches vaginales pourrait être en cause. La VB est associée à des complications telles qu'une atteinte inflammatoire pelvienne post-intervention (biopsie endométriale ou curetage utérin), une cellulite du dôme vaginal, des infections chirurgicales posthystérectomies vaginales et des cytologies cervicales anormales. Les femmes enceintes souffrant de VB sont à risque de travail préterme, de prématurité, de rupture prématurée de membranes, de chorioamnionite et d'endométrite post-césarienne. Le tableau 49.2 décrit les critères de diagnostic de la VB.

Critères de choix thérapeutique

Les médicaments utilisables dans le traitement de la BV sont le métronidazole oral ou topique (ou ornidazole ou tinidazole) et la clindamycine (par voie orale et topique) car ils inhibent les bactéries anaérobies mais pas les lactobacilles. Le tableau 49.3 décrit les traitements efficaces dans la VB. Les patientes symptomatiques doivent être traitées. Pour les patients asymptomatiques, seules les femmes enceintes à haut risque (antécédents d'accouchement avant terme), celles qui ont porté un stérilet et celles qui ont subi un avortement thérapeutique ou une exploration instrumentale des voies génitales supérieures avant une chirurgie nécessitent un traitement.

Cas particulier de la femme enceinte. — Le but du traitement de la vaginose bactérienne est de soulager les symptômes et aussi, de prévenir le travail préterme chez les femmes enceintes à haut risque (antécédents de travail préterme, de rupture prématurée des membranes ou de naissance prématurée) et de diminuer le risque d'endométrite postcésarienne et de chorioamnionite. La femme enceinte est traitée même si asymptomatique. Un dépistage au 2^e trimestre est de plus en plus recommandé. Chez la femme enceinte à haut risque, il est recommandé de traiter la vaginose bactérienne avec un traitement par voie orale et non de privilégier la voie topique. L'efficacité de la crème vaginale de clindamycine a été démontrée inférieure au traitement oral et pourrait être associée au travail préterme. Le traitement de la vaginose bactérienne n'est pas choisi selon le stade de la grossesse mais selon l'effi-

Tableau 49.1 Comparaison entre les vulvo-vaginites infectieuses les plus communes.

Paramètres cliniques	Vaginose bactérienne	Trichomonase	Vulvo-vaginite à <i>Candida</i>
Prurit	Moins fréquent	Fréquent	Marqué
Vulve	D'aspect normal	Souvent atteinte	Pouvant être atteinte, lésions satellites
Sécrétions vaginales/ symptômes	Modérées, homogènes, pouvant être malodorantes (odeur de poisson) Asymptomatique dans 50 % des cas	Abondantes, purulentes, mousseuses, malodorantes Asymptomatique dans 10 à 50 % des cas	Peu abondantes, blanchâtres (« fromagées »), odeur de moisi Asymptomatique dans 20 % des cas (au maximum)
Muqueuses	D'aspect normal	Lésions piquetées vasculaires rouges	Pouvant être friables
pH vaginal	5,0-5,5	6,0	4-5 (normal)
Préparation à l'état frais	<i>Clue cells</i> , leucocytes polymorphonucléaires rares	Formes mobiles	Formes pseudo-filamenteuses, bourgeons de levures
Transmission sexuelle	Non (controversé)	Oui	Non (controversé)

Tableau 49.2. Critères de diagnostic de la vaginose bactérienne.

Odeur caractéristique des sécrétions vaginales (odeur d'amines ou de poisson), surtout présente après le coït
Sécrétions vaginales grisâtres ou blanchâtres et recouvrant les parois vaginales
pH des sécrétions vaginales > 4,5
L'analyse microscopique des sécrétions vaginales révèle un nombre accru de *clue cells* (bâtonnets courts adhérents aux cellules épithéliales) et l'absence manifeste de leucocytes (dans les cas de VB avancée, 20 % des cellules épithéliales sont des *clue cells*)
L'addition de KOH aux sécrétions vaginales dégage une odeur d'amines ou de poisson (*whiff test*)

cacité et l'innocuité du régime thérapeutique. Aucun des traitements recommandés ci-dessus n'est associé à une augmentation des malformations congénitales chez le nouveau-né.

TRICHOMONASE VAGINALE

La trichomonase vaginale est une infection transmise sexuellement (IST) dont le taux de transmission est élevé. Cette IST est souvent associée à d'autres IST. Environ 70 % des hommes contractent l'infection après un seul contact sexuel avec une femme infectée et les taux d'infection d'un homme à une femme sont encore plus élevés.

Physiopathologie

La trichomonase est causée par *Trichomonas vaginalis*, parasite flagellé. Elle est souvent asymptomatique. Chez les patientes symptomatiques, les signes cliniques suivants sont décrits :

- sécrétions vaginales abondantes, purulentes et malodorantes avec ou sans prurit vulvaire ;
- dyspareunie ;
- dysurie.

L'association de la trichomonase avec un risque de prématurité et de naissance de bébés de petit poids est controversée.

Critères de choix thérapeutique

Le métronidazole (*Flagyl* et génériques) est le seul agent commercialisé au Canada efficace contre la trichomonase. En France, le tinidazole (*Fasigyne*) et l'ornidazole (*Tibéral*) sont également disponibles.

Les doses utilisées sont les suivantes :

- **métronidazole** : un traitement d'une dose de 2 g de métronidazole est efficace à 95 % pourvu que les partenaires sexuels masculins soient traités de façon simultanée avec la même dose. L'abstinence sexuelle est recommandée jusqu'à ce que l'éradication de l'infection soit confirmée, soit 7 jours après la fin du traitement. Chez les femmes qui ne répondent pas au traitement unidose de métronidazole, 500 mg 2 fois par jour *per os* pendant 7 jours sont recommandés. Si ce dernier régime posologique échoue, une consultation chez un infectiologue peut s'avérer nécessaire ;
- **tinidazole** : 2 g *per os* en une seule dose ;
- **ornidazole** : 1 g $\times$ 2/j $\times$ 5 jours ou 1,5 g en une seule dose (traitement « minute »).

La voie topique n'est pas efficace dans le traitement de la trichomonase.

Conseils aux patientes

Les conseils suivants sont importants :

- prendre les 2 grammes de métronidazole en une seule dose ;
- s'assurer que le partenaire sexuel prend le traitement au complet ;
- s'abstenir de boire de l'alcool pendant le traitement et pendant les 48 heures suivantes ;
- s'abstenir d'avoir des relations sexuelles avant que l'éradication de l'infection ne soit confirmée jusqu'à 7 jours après la fin du traitement avant (ou utiliser un préservatif, le cas échéant).

Tableau 49.3. Traitements utilisés dans la vaginose bactérienne.

Populations	Femmes non enceintes	Femmes enceintes
Premiers choix	métronidazole 2 g <i>per os</i> 1 dose ou clindamycine crème 2 %, 1 applicateur vaginal 1/j 7 jours ou métronidazole gel 0,75 %, 1 applicateur vaginal 1/j 5 jours	métronidazole 250 mg 3/j <i>per os</i> 7 jours
Autres options	métronidazole 500 mg 2/j <i>per os</i> 7 jours ou clindamycine 300 mg 2/j <i>per os</i> 7 jours	métronidazole 2 g <i>per os</i> 1 dose ou clindamycine 300 mg 2/j <i>per os</i> 7 jours* ou métronidazole gel 0,75 %, 1 applicateur vaginal/j 5 jours
Commentaires	Seules les femmes symptomatiques nécessitent un traitement. Le traitement des partenaires masculins n'altère pas le taux de réinfection. Une dose de 2 g de métronidazole est moins efficace. Le gel de métronidazole ne doit pas être utilisé chez les femmes allergiques à la formulation orale	* Pour les patientes à haut risque de travail préterme (antécédents de rupture prématurée des membranes, travail préterme ou naissance pré maturée).

VULVO-VAGINITE À CANDIDA

Physiopathologie

Environ 75 % des femmes ont au moins un épisode de vulvo-vaginite à *Candida* (VVC) dans leur vie. Plusieurs facteurs peuvent prédisposer les femmes à la VVC : l'utilisation d'antibiotiques, la grossesse, l'utilisation de contraceptifs hormonaux, la prise de corticostéroïdes, l'immunosuppression, l'infection au VIH, le diabète mal contrôlé et le port de vêtements serrés synthétiques. L'utilisation des antibiotiques perturbe la flore vaginale en favorisant la croissance de champignons. D'autre part, la grossesse, le VIH et le diabète sont associés à une diminution de l'immunité cellulaire, ce qui favorise la présence de VVC. Enfin, les changements hormonaux durant la grossesse favorisent également la croissance de *Candida*. Le prurit est le symptôme le plus caractéristique de la VVC. D'autres symptômes peuvent être associés :

- sécrétions vaginales allant de fluides à épaisses et homogènes (blanchâtres) ;
- douleur vaginale, dyspareunie, irritation et brûlements vulvaires ;
- dysurie ;
- pH vaginal normal (4,5) ;
- odeur de moisi mais *whiff test* au KOH négatif.

Le *Candida albicans* est responsable de 85 à 90 % des VVC. Les autres espèces de *Candida* impliquées sont : le *C. glabrata*, *C. krusei* et le *C. tropicalis*. Le diagnostic de la VVC est le plus souvent clinique, éventuellement confirmé par une préparation humide à l'hydroxyde de potassium (KOH) et une coloration Gram. La VVC n'est pas considérée comme une infection transmise sexuellement. La VVC peut être décrite non compliquée ou compliquée :

- non compliquée (80-90 %) :
 - sporadique et non fréquente,
 - symptômes légers à modérés (prurit et érythème vulvaire localisé, avec ou sans sécrétions vaginales blanchâtres),
 - infection à *C. albicans*,
 - femme immunocompétente ;

– compliquée (10-20 %) :

- infection récurrente (4 épisodes ou plus par année),
- symptômes sévères (érythème vulvaire étendu, œdème, excoriation, fissures),
- infection à *Candida* non *albicans*,
- diabète non contrôlé, débilitée, immunodépression ou grossesse.

Critères de choix thérapeutique

Les antifongiques de type « imidazole » (clotrimazole, miconazole, kétoconazole, etc.) ou « triazole » (fluconazole, terconazole, itraconazole) par voie topique ou par voie orale sont des agents efficaces. Le mécanisme d'action des imidazolés ou des thiazolés est l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol de la membrane cytoplasmique des fungi.

Il est important de corriger, lorsque cela est possible, les facteurs déclenchants tels que le port de vêtements serrés, la prise de contraceptifs hormonaux et de bien contrôler la glycémie chez les diabétiques.

Les antifongiques de type « imidazole » ou « triazole » par voie topique sont les traitements les plus fréquemment utilisés contre la VVC car ils sont efficaces et bien tolérés. Le traitement est efficace dans 80 à 90 % des cas avec une disparition des symptômes après 2 à 3 jours. Les durées de traitement varient de 1 à 7 jours, les traitements de courte durée (1 à 3 jours) semblant aussi efficaces que les traitements plus longs.

Le fluconazole par voie orale est également indiqué dans le traitement de la VVC particulièrement en cas de colonisation anale. Ce traitement semble être aussi efficace que les imidazolés ou triazolés topiques. Le tableau 49.4 présente des exemples de traitements de la VVC. Certains cliniciens utilisent également, comme agent adjuvant, un corticostéroïde topique (hydrocortisone 1 %) afin de soulager rapidement les symptômes d'irritation externe.

Dans les cas de VVC chronique ou à *C. glabrata*, le fluconazole (200 mg par jour) ou le kétoconazole (400 mg par jour) sont utilisés jusqu'à rémission, puis des doses prophylactiques (kétoconazole, 100 mg par jour ou fluconazole, 150 mg par semaine) sont utilisées pendant 6 mois.

Tableau 49.4. Exemples de traitement de vulvo-vaginite à *Candida*.

Antifongiques	Posologies
clotrimazole 100 mg suppositoires vaginal	HS × 6 jours
clotrimazole 200 mg suppositoires vaginal	HS × 3 jours
miconazole 200 mg suppositoires vaginal	HS × 3 jours
butoconazole 2 %	5 g intravaginal × 3 jours
terconazole 80 mg suppositoires vaginal	× 3 jours
terconazole 0,4 %	5 g intravaginal × 7 jours
fluconazole 150 mg <i>per os</i>	1 prise

Pour les femmes qui ont des épisodes occasionnels de VVC, les traitements de courte durée sont préférés car ils favorisent une bonne observance au traitement. Cependant, chez les femmes qui ont des épisodes récurrents de VVC (ou résistants au traitement), les traitements de 6 à 7 jours peuvent être nécessaires voire même 10 ou 14 jours.

NB. — L'acide borique peut être également utilisé mais son mécanisme d'action n'est pas élucidé. Il est utilisé à raison d'une capsule de 600 mg intravaginal par jour pendant 14-28 jours. Un taux de succès de 92 % a été observé dans une étude sans effets indésirables notables.

Les douches au vinaigre et au yoghourt sont aussi utilisées par certaines patientes. Ces agents sont utilisés pour rétablir le pH du vagin ou favoriser la croissance de lactobacilles. Leur efficacité n'a jamais été démontrée.

La nystatine est de moins en moins utilisée en raison d'une résistance croissante.

Conseils aux patientes

- Mesures pour augmenter l'efficacité du traitement ou prévenir les récurrences
 - maintenir une bonne hygiène au niveau génital ;
 - porter des sous-vêtements et des pantalons amples ;
 - porter des sous-vêtements en coton et éviter les matériaux synthétiques ;
 - manger plus de yoghourt et limiter la consommation de sucre.
- Mesures spécifiques au traitement topique
 - bien suivre les instructions indiquées sur l'emballage du produit ;
 - poursuivre le traitement jusqu'à son terme même si les symptômes disparaissent avant ;
 - appliquer la crème ou les suppositoires vaginaux au coucher afin d'éviter que le médicament coule après l'application ;
 - porter une serviette hygiénique pour éviter de tacher les sous-vêtements ;
 - si les symptômes ne s'améliorent pas après 3 jours ou s'ils persistent plus de 7 jours, consulter un médecin ;

- suivre les mesures afin de prévenir les récurrences (voir plus haut) ;
- continuer le traitement durant les menstruations (utiliser des serviettes hygiéniques au lieu de tampons car ces derniers peuvent absorber le médicament).

Il y a un risque d'altération des préservatifs en latex et des diaphragmes avec certains produits contenant une base huileuse.

TRAITEMENT DE LA SALPINGITE

Physiopathologie

La salpingite aiguë (SA) est un syndrome causé par l'ascension de micro-organismes du TGU inférieur vers l'endomètre, les trompes de Fallope et les structures adjacentes. La SA est la complication la plus fréquente des IST. La libéralisation sexuelle et l'utilisation de stérilets ont contribué à une augmentation de la fréquence de la SA lors des années soixante-dix. Les facteurs de risque de la SA sont listés dans le tableau 49.5.

La plupart des cas de SA sont causés par des organismes transmis sexuellement dont le *N. gonorrhea* et le *C. trachomatis*. Plus rarement, les bactéries telles que *Haemophilus influenzae*, les streptocoques du groupe B et les pneumocoques peuvent également coloniser le TGU supérieur et causer une salpingite. Les micro-organismes impliqués dans la **vaginose bactérienne** (*Prevotella*, *Peptostreptococcus* et *Gardnerella vaginalis*) sont souvent isolés chez les patientes lors d'une salpingite. Les femmes ayant des **stérilets** sont plus susceptibles de contracter une SA.

Le diagnostic de la salpingite est clinique. Les symptômes peuvent varier d'une patiente à l'autre et quelques femmes peuvent être asymptomatiques. Les symptômes le plus souvent retrouvés sont : douleur abdominale basse, écoulements vaginaux abondants, ménorragie, métrorragie, fièvre, frissons et symptômes urinaires. L'évaluation des sécrétions vaginales est une étape importante car il y a une augmentation des leucocytes polymorphonucléaires et souvent présence de *N. gonorrhea* et de *C. trachomatis*. Une laparoscopie avec ou sans biopsie est également faite chez certaines patientes pour confirmer le diagnostic.

Tableau 49.5. Facteurs de risque de la salpingite aiguë.

Femmes actives sexuellement
Épisodes antérieurs de gonorrhée
Partenaires multiples
Exposition à d'autres IST
Utilisation du stérilet
Adolescentes et femmes < 20 ans
Nullipares

Tableau 49.6. Recommandations pour le traitement de la salpingite aiguë (selon CDC).

	Patiente hospitalisée	Traitement ambulatoire
Traitements de choix	Traitement A : – céfoxitine IV 2 g/6 heures ou céfotétan IV 2 g/12 heures – doxycycline <i>per os</i> 100 mg/12 heures suivi de doxycycline 100 mg <i>per os</i> 2/j × 14 jours au total Traitement B : – clindamycine IV 900 mg/8 heures + gentamicine/8 heures ou dose unique suivi de doxycycline <i>per os</i> 100 mg/j × 2/j 14 jours au total ou clindamycine <i>per os</i> 450 mg × 3/j 14 jours au total	Traitement A : ofloxacin <i>per os</i> 400 mg × 2/j × 14 jours + métronidazole <i>per os</i> 500 mg × 2/j × 14 jours Traitement B : ceftriaxone 250 mg IM × 1 (ou céfoxitine 2 g IM + probénécide 1 g <i>per os</i> × 1 dose) + doxycycline <i>per os</i> 100 mg 2/j × 14 jours
Alternatives	– ofloxacin IV 400 mg/12 heures + métronidazole IV 500 mg/8 heures ou – ciprofloxacine IV 200 mg/12 heures + doxycycline <i>per os</i> 100 mg/12 heures + métronidazole IV 500 mg/8 heures	
Commentaires	Le traitement IV peut être arrêté après 24 heures si amélioration. Si un abcès est présent, la clindamycine peut être préférée pour le traitement <i>per os</i> . L'azithromycine IV 500 mg pendant 2 jours suivie de 500 mg <i>per os</i> 10 jours est approuvée par la FDA. Les patientes enceintes et les patientes porteuses du VIH doivent être hospitalisées pour le traitement	Les patientes qui ne répondent pas au traitement après 72 heures devraient être hospitalisées. L'amoxicilline/clavulanate + doxycycline peut être une alternative pour le traitement oral. Peu de données pour recommander l'azithromycine

Critères de choix thérapeutique

Plusieurs antibiotiques peuvent être utilisés dans le traitement de la SA et doivent assurer une couverture adéquate du *N. gonorrhea* et du *C. trachomatis* et une couverture additionnelle des autres bactéries retrouvées dans le TGU inférieur. Les différents antibiotiques utilisés dans le traitement des SA sont décrits dans le chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

Les objectifs des traitements sont l'éradication de l'infection et la prévention des complications telles que les abcès, la péritonite et l'infertilité.

Le traitement antibiotique de la salpingite est empirique et doit couvrir un large spectre incluant une couverture contre le *N. gonorrhea*, le *C. trachomatis*, les bactéries à Gram négatif, les anaérobies et les streptocoques. Les dernières recommandations du *Center for Disease Control* aux États-Unis (CDC) sont dans le tableau 49.6. L'hospitalisation est recommandée si un abcès est suspecté, les symptômes sont sévères ou si l'adhérence au traitement de la patiente ne peut être assurée. Dans les autres cas, un traitement en ambulatoire peut être prescrit. Les patientes peuvent quitter l'hôpital si la fièvre a disparu, les globules blancs sont revenus à la normale, la douleur est absente et les examens pelviens démontrent une amélioration nette. Les partenaires sexuels doivent être évalués et traités si nécessaire.

TRAITEMENT DES INFECTIONS INTRA-AMNIOTIQUES (CHORIOAMNIOTITE)

La chorioamniotite est une infection du liquide amniotique, des membranes, du placenta et/ou de l'utérus qui se

produit avant, pendant ou immédiatement après l'accouchement (24 heures). La chorioamniotite atteint environ 0,5 à 3 % des grossesses. Elle est responsable de 10-40 % des cas de fièvre durant la période *péri-partum* et est associée à environ 20-40 % des septicémies et pneumonies néonatales. Le travail préterm et la rupture prématurée des membranes sont les facteurs de risque le plus souvent associés à la chorioamniotite.

Physiopathologie

La chorioamniotite est causée par les bactéries colonisant la région cervico-vaginale. Les streptocoques du groupe B et *E. coli* sont les bactéries le plus souvent retrouvées. Les manifestations cliniques de la chorioamniotite incluent la fièvre, la tachycardie maternelle (> 100 batt./min) et fœtale (> 160 batt./min), la douleur utérine, un liquide amniotique malodorant et la leucocytose maternelle. La fièvre est le critère de diagnostic le plus souvent retrouvé.

Critères de choix thérapeutique

Plusieurs antibiotiques ou associations d'antibiotiques peuvent être utilisés dans le traitement de la chorioamniotite. Ces agents doivent couvrir les micro-organismes de la cavité cervico-vaginale (tableau 49.8); se référer au chapitre 44 sur les antibiotiques pour les mécanismes d'action propres à chaque antibiotique.

Le traitement de choix de la chorioamniotite est une association d'ampicilline et de gentamicine. Pour les patientes allergiques à la pénicilline, la vancomycine peut remplacer l'ampicilline. Si après 24 heures de traitement, la fièvre persiste, la clindamycine doit être ajoutée.

TRAITEMENT DES INFECTIONS POST-PARTUM (ENDOMÉTRITE)

Physiopathologie

L'endométrite *post-partum* complique environ 1 à 3 % des accouchements vaginaux et 10 à 50 % des accouchements par césarienne. Plusieurs facteurs de risque sont associés à l'endométrite (tableau 49.7).

Tableau 49.7. Facteurs de risque associés à l'endométrite.

Césarienne
Travail prolongé ou rupture des membranes prolongée (> 12 heures)
Examens vaginaux répétés (lors de rupture des membranes)
Monitoring fœtal interne
Anémie
Fièvre <i>intra-partum</i> ou infection préexistante
Infection à <i>Mycoplasma hominis</i> ou à <i>Gardnerella vaginalis</i>
Classe socio-économique défavorisée
Maladies affectant le système immunitaire (VIH, diabète)
Utilisation de corticostéroïdes ou autres médicaments immunosuppresseurs

L'endométrite est définie par la présence de fièvre (38,5 °C à une reprise ou > 38,0 °C à deux reprises à au moins 4 heures d'intervalle) lors des 10 jours suivants l'accouchement en excluant les premières 24 heures. Les autres signes et symptômes sont : lochies malodorantes, douleur au niveau de l'utérus sans qu'il y ait une évidence d'infection à un autre site.

L'endométrite, comme la chorioamniotite, est causée par plusieurs organismes qui proviennent de la flore vaginale des patientes (tableau 49.8).

Critères de choix thérapeutique

L'antibiotique ou l'association d'antibiotiques requis dépend du germe en cause (tableau 49.8)

Un antibiotique ou une association d'antibiotiques qui couvre un large spectre doit être utilisé étant donné la nature des bactéries impliquées. La combinaison de gentamicine (1,75-2 mg/kg/dose) et de clindamycine (900 mg IV toutes les 8 heures) est adéquate dans la majorité des cas. Toutefois, la présence d'entérocoques peut être responsable d'un échec à cette association. Il est alors recommandé d'ajouter l'ampicilline (2 g IV toutes les 6 heures) si la patiente présente encore de la fièvre après 24 heures de gentamicine/clindamycine.

Tableau 49.8. Micro-organismes impliqués dans l'endométrite et la chorioamniotite et leur traitement.

Bactéries isolées	Incidences	Antibiotiques de choix
Gram positif aérobies		
Streptocoques du groupe A	1-2 %	pénicilline, érythromycine
Streptocoques du groupe B	2-14 %	pénicilline, érythromycine
Entérocoques du groupe D	2-18 %	ampicilline + gentamicine
<i>Streptococcus viridans</i>	10-15 %	pénicilline, érythromycine
<i>Streptococcus aureus</i>	5 %	nafcilline*, oxacilline ou cloxacilline
Gram négatif aérobies		
<i>E. coli</i>	5-40 %	gentamicine
<i>Klebsiella</i> sp.	5-10 %	gentamicine
<i>Proteus mirabilis</i>	2-5 %	ampicilline
<i>Enterobacter</i> sp.	1-2 %	gentamicine
<i>Morganella morganii</i>	1-2 %	gentamicine
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 %	gentamicine, pipéracilline
<i>G. vaginalis</i>	25-38 %	ampicilline
Gram positif anaérobies		
Peptostreptocoques & peptocoques sp.	20-90 %	pénicilline, clindamycine
<i>C. perfringens</i>	3-7 %	pénicilline, clindamycine
Autres : <i>Clostridium</i> sp.	3-5 %	pénicilline, clindamycine
Gram négatif anaérobies		
<i>B. fragilis</i> (groupe)	3-20 %	clindamycine
<i>B. bivius</i>	10-25 %	clindamycine
<i>B. melaninogenicus</i>	5-20 %	clindamycine
<i>Fusobacterium</i> sp.	5-20 %	clindamycine
<i>U. urealyticum</i>	50-100 %	érythromycine
<i>M. hominis</i>	20-35 %	clindamycine
<i>C. trachomatis</i>	3 %	clindamycine

* La nafcilline n'est pas commercialisée en France.

Dans les cas plus résistants au traitement, il est important de considérer la possibilité d'un abcès, une thrombophlébite pelvienne septique ou une infection d'un autre site.

Chez les patientes qui répondent rapidement aux antibiotiques, le traitement IV est continué pendant 24-48 heures après la tombée de la fièvre. Les antibiotiques IV peuvent être arrêtés sans traitement oral séquentiel (sauf dans les cas de septicémie ou d'infection à *Streptococcus aureus*).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

ANTIBIOTIQUES UTILISÉS

Se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques »

ANTIFONGIQUES UTILISÉS

Se reporter au chapitre 55 « Traitement des candidoses ».

CE QU'IL FAUT RETENIR

Ces infections sont parmi les raisons de consultation gynécologique les plus fréquentes.

Vulvo-vaginites infectieuses

- La **vaginose bactérienne** (VB) est caractérisée par des sécrétions vaginales abondantes et malodorantes avec ou sans symptômes. Elle est causée par une altération de la flore vaginale résultant de la diminution des lactobacilles et d'une augmentation des bactéries anaérobies, de *Mycoplasma hominis* et de *Gardnerella vaginalis*.

Les médicaments utilisables dans le traitement de la VB sont le métronidazole (ou ornidazole ou tinidazole) et la clindamycine (par voie orale et topique) car ils inhibent les bactéries anaérobies mais pas les lactobacilles.

- La **trichomonase vaginale** est une maladie transmise sexuellement. Elle est souvent asymptomatique ou présente les signes suivants : sécrétions vaginales abondantes, purulentes et malodorantes avec ou sans prurit vulvaire; dyspareunie et dysurie. Elle est traitée par le métronidazole (ou tinidazole ou l'ornidazole).

- La **vulvo-vaginite à *Candida*** (VVC) présente les signes suivants : sécrétions vaginales allant de fluides à épaisses et homogènes (blanchâtres); prurit; douleur vaginale, dyspareunie, irritation et brûlures vulvaires; le pH vaginal est normal (4,5); odeur de moisi. Le *Candida albicans* est responsable de 85 à 90 % des VVC. Les autres espèces de *Candida* impliquées sont : le *C. glabrata* et le *C. tropicalis*. Le traitement fait appel aux imidazolés (clotrimazole, miconazole, kétoconazole, etc.) ou triazolés (fluconazole, terconazole, itraconazole) par voie topique ou par voie orale. Les durées de traitement des épisodes aigus varient entre 1 et 7 jours, les traitements de courte durée (1 à 3 jours) semblant aussi efficaces que les traitements plus longs. Dans les cas de VVC chronique, le traitement dure 6 mois.

Salpingite aiguë (SA)

La plupart des cas de SA sont causés par des organismes transmis sexuellement dont le *N. gonorrhea* et le *C. trachomatis* et, plus rarement, par des bactéries telles que *Haemophilus influenzae*, les streptocoques du groupe B et les pneumocoques. Le diagnostic de la salpingite est clinique. Les symptômes

le plus souvent retrouvés sont : douleur abdominale basse, écoulements vaginaux abondants, ménorragie, métrorragie, fièvre, frissons et symptômes urinaires.

Le traitement antibiotique de la salpingite est empirique et doit couvrir un large spectre incluant une couverture contre le *N. gonorrhea*, le *C. trachomatis*, les bactéries à Gram négatif, les anaérobies et les streptocoques. Il peut faire appel aux céphalosporines, fluoroquinolones, cyclines, clindamycine ou métronidazole.

- La **chorioamniotite** est une infection du liquide amniotique, des membranes, du placenta et/ou de l'utérus qui se produit avant, pendant ou immédiatement après l'accouchement (24 heures). Les streptocoques du groupe B et *E. coli* sont les bactéries le plus souvent retrouvées. Les manifestations cliniques de la chorioamniotite incluent la fièvre, la tachycardie maternelle (> 100 battements/minute) et fœtale (> 160 battements/minute), la douleur utérine, un liquide amniotique malodorant et la leucocytose maternelle.

Le traitement de choix de la chorioamniotite est une association d'ampicilline et de gentamicine. Pour les patientes allergiques à la pénicilline, la vancomycine peut remplacer l'ampicilline. Si après 24 heures de traitement, la fièvre persiste, la clindamycine doit être ajoutée.

- L'**endométrite post-partum** complique environ 1 à 3 % des accouchements vaginaux et de 10 à 50 % des accouchements par césarienne. Plusieurs facteurs de risque sont associés à l'endométrite.

L'endométrite, comme la chorioamniotite, est causée par plusieurs organismes qui proviennent de la flore vaginale des patientes.

La combinaison de gentamicine (1,75-2 mg/kg/dose) et de clindamycine (900 mg IV toutes les 8 heures) est adéquate dans la majorité des cas. Toutefois, la présence d'entérocoques peut être responsable d'un échec à cette association. Il est alors recommandé d'ajouter l'ampicilline (2 g IV toutes les 6 heures) si la patiente présente encore de la fièvre après 24 heures de gentamicine/clindamycine. Chez les patientes qui répondent rapidement aux antibiotiques, le traitement IV est continué pendant 24-48 heures après la tombée de la fièvre. Les antibiotiques IV peuvent être arrêtés sans traitement oral séquentiel (sauf dans les cas de septicémie ou d'infection à *Streptococcus aureus*).

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Vulvo-vaginite. Une jeune femme de 23 ans se présente à la pharmacie avec les symptômes suivants : prurit et brûlures vulvaires avec des sécrétions vaginales blanchâtres et épaisses, ainsi qu'une douleur durant les relations sexuelles.

QUESTIONS

1. Quelle est la vulvo-vaginite dont souffre cette patiente ?

- a) Vulvo-vaginite à mycoplasme.
- b) Vaginose bactérienne.
- c) Vulvo-vaginite à *Candida*.
- d) Trichomonase.
- e) Aucune de ces réponses.

2. Quel serait le traitement approprié pour cette patiente ?

- a) Métronidazole 2 g *per os* en une dose.
- b) Tinidazole 2 g *per os* en une dose.
- c) Fluconazole 150 mg *per os* en une dose.
- d) Métronidazole crème vaginale 0,75 %, 1 applicateur × 1/j pour 5 jours.
- e) Clindamycine 300 mg × 2/j *per os*.

RÉPONSES

- 1. c) Les symptômes classiques de la VVC sont le prurit et les sécrétions vaginales blanchâtres et épaisses.
- 2. c) Le fluconazole est aussi efficace que les imidazolés topiques. Le métronidazole, la clindamycine et le tinidazole ne sont pas indiqués dans la VVC.

Cas n° 2 : trichomonase vaginale. Une jeune femme se présente à la pharmacie avec une ordonnance de métronidazole 2 g *per os* en une seule dose pour traiter une trichomonase vaginale.

QUESTIONS

1. Lequel des conseils suivants pourriez-vous donner à cette patiente sur son traitement ?

- a) Prendre 4 capsules (1 g) le matin et 4 capsules (1 g) le soir.

- b) S'assurer que le(s) partenaire(s) sexuel(s) se fasse(nt) traiter également.
- c) Continuer à avoir des relations sexuelles comme auparavant.
- d) S'abstenir de boire de l'alcool pendant une semaine suivant le traitement.
- e) Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et l'irritation vaginale.

RÉPONSES

1. b)

Voir « Conseils aux patientes », p. 995.

Cas n° 3. Salpingite aiguë. Une femme de 40 ans se présente aux urgences de l'hôpital ; elle se plaint de douleurs abdominales basses intenses et de sécrétions vaginales purulentes. Après l'examen gynécologique, le médecin fait le diagnostic de salpingite aiguë. Voici quelques informations importantes sur cette patiente :

- 2 enfants vivants (16 et 14 ans) et un avortement thérapeutique en 1976 ;
- partenaire sexuel stable mais histoire de plusieurs partenaires et de IST ;
- méthode contraceptive : stérilet ;
- allergies : pénicillines, sulfamides.

QUESTIONS

1. Quel(s) est (sont) le(s) facteur(s) de risque existant(s) pour que cette patiente développe une salpingite aiguë ?

- a) L'existence de plusieurs partenaires sexuels et d'IST.
- b) La nulliparité.
- c) L'utilisation du stérilet.

2. Quel serait le traitement approprié pour cette femme ?

- a) Retirer le stérilet.
- b) Clindamycine 900 mg IV toutes les 8 heures + gentamicine IV suivi de doxycycline *per os*.
- c) Céfoxitine IV 2 g toutes les 6 heures + doxycycline *per os*.
- d) Ceftriaxone 250 mg IM.

RÉPONSES

1. a), c)

Elle n'est pas nullipare puisqu'elle a deux enfants.

2. a), b)

Les céphalosporines doivent être évitées puisque la patiente est allergique aux pénicillines. Le stérilet, qui est probablement la source d'infection, doit être retiré.

Cas n° 4. Infection intra-amniotique.

Martine F., une jeune femme de 21 ans, est arrivée à l'hôpital à 7 h 00 ce matin en plein travail. Il est maintenant 20 h 00 et elle est toujours en travail. Elle a des contractions toutes les 10 minutes, son col est dilaté à 5 cm et effacé à 80 %. Elle a maintenant de la fièvre (38,5 °C).

QUESTIONS

1. Quels sont les deux facteurs de risque pour le développement d'une chorioamniotite le plus souvent rencontrés?

- a) La rupture prématurée des membranes et le travail pré-terme.
- b) Le travail préterme et le diabète.
- c) Le travail préterme et l'anémie.
- d) La rupture prématurée des membranes et l'anémie.
- e) Le diabète et l'anémie.

2. Quel serait le traitement de choix?

- a) L'ampicilline et la vancomycine.
- b) La clindamycine et l'ampicilline.
- c) La streptomycine et l'érythromycine.
- d) La clindamycine.
- e) La gentamicine et l'ampicilline.

RÉPONSES

- 1. a) Le travail préterme et la rupture prématurée des membranes sont les facteurs de risque le plus souvent associés avec la chorioamniotite.
- 2. e) Le traitement de choix de la chorioamniotite est l'association ampicilline-gentamicine. La vancomycine peut remplacer l'ampicilline si la patiente est allergique aux pénicillines. Si la fièvre persiste, la clindamycine peut être ajoutée.

Cas n° 5 : endométrite. Le résident de garde en obstétrique est appelé car l'une de ses patientes a de la fièvre (38,5 °C). Cette patiente, âgée de 38 ans, a accouché il y a 36 heures d'un beau garçon de 4,3 kg. Son bébé est né à terme après une rupture spontanée des membranes due à un arrêt de progression du travail (> 24 heures), elle a dû subir une césarienne.

Les examens cliniques, biologiques et hématologiques donnent les résultats suivants :

- E/O : SR : RR : 26, poumons clairs ;
- fonction cardiovasculaire normale, fréquence cardiaque = 95 bpm ;
- constipation ;
- écoulements vaginaux sanguinolents ainsi que des douleurs utérines et autour de la plaie ;
- température = 38,0 °C ;
- Na = 132 mmol/L ;
- K = 3,5 mmol/L ;
- GB : 16,6 (neutrophiles = 90 %) ;
- hémoglobine = 100 g/L ;
- hématocrite = 0,25 ;
- poids : 65 kg ;
- taille : 1,68 m.

Le diagnostic s'oriente vers une endométrite probable.

Le traitement suivant est mis en place :

- ampicilline 1 g IV toutes les 6 heures ;
- clindamycine 900 mg IV toutes les 8 heures ;
- gentamicine 80 mg IV toutes les 8 heures.

QUESTIONS

1. Quels sont les facteurs de risque pour le développement d'une endométrite?

2. Le traitement prescrit par le résident de garde est-il adéquat?

RÉPONSES

- 1. – Un travail prolongé et une rupture prolongée des membranes.
- Une césarienne.
- 2. – L'ampicilline pourrait être ajoutée en cas d'absence de réponse après 24 heures de traitement par la clindamycine et la gentamicine.
- La dose de gentamicine pourrait être plus élevée : 1,75 mg/kg/dose, soit 100-115 mg.
- La créatinine sérique doit être suivie pour le contrôle de la fonction rénale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BEREK J.S., ADASHI E.Y., HILLARD P.A. — Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1996.
- BRIGGS G.G., FREEMAN R.K., YAFFE S.J. — *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th edition, MD, Williams and Wilkins, Baltimore, 1998.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. — Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR*, 2002, 51 (RR-6), 1-81.
- COTCH M.F., PASTOREK J.G., NUGENT R.P. *et al.* — *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex. Trans. Dis.*, 1997, 24, 353-60.
- DIPIRO J.T., TALBERT R.L., YEE G.C. *et al.* — *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 3rd edition, Ct, Appelton & Lange, Stamford, 1997.
- HAY P.E. — Therapy for bacterial vaginosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, 41, 6-9.
- JOESOE M.R., HILLIER S.L., WIKNJOSAASTRO G. *et al.* — Intra-vaginal treatment for bacterial vaginosis : effects on preterm delivery and low birth weight. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 173, 1527-1531.
- Kimberlin D.F., Andrews W.W. — Bacterial vaginosis : association with adverse pregnancy outcome. *Semin. Perinat.*, 1998, 22, 242-250.
- RINGDAHL E.N. — Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. Fam. Physician*, 2000, 61, 3306-12, 3317.
- SANTÉ CANADA. — *Lignes directrices canadiennes pour les ITS*, édition de 2006. Santé Canada, Ottawa, 2006. Consulté en ligne le 27 juin 2006 à http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf_2006_f.html.
- SWEET R.L., GIBBS R.S. — *Infectious disease of the female genital tract*. 2nd edition, MD : Williams and Wilkins, Baltimore, 1990.

PLAN DU CHAPITRE

Généralité	1006
Physiopathologie	1006
Origine	1006
Bactéries responsables	1006
Lésions osseuses	1006
Diagnostic	1007
Pharmacocinétique des antibiotiques au	
niveau osseux	1007
Diffusion osseuse des antibiotiques	1007
Facteurs inhérents au tissu osseux et à l'infection	1008
Traitement antibiotique par voie générale	1008
Stratégie thérapeutique	1008
Critères de choix	1008
Efficacité du traitement	1009
Optimisation thérapeutique	1010
Modes d'administration	1010
Durée du traitement	1010
Posologie	1010
Tolérance	1010
antibiothérapie locale	1010
Conclusion	1012
CE QU'IL FAUT RETENIR	1012
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1013
Références bibliographiques	1014

50

Traitement des infections osseuses

Éric Singlas

*Pharmacien, praticien hospitalier
hôpital Necker-Enfants Malades, Paris;
professeur, pharmacie clinique, Caen, France*

Nicole Desplaces

*Médecin, laboratoire biologie médicale,
hôpital de la Croix Saint-Simon,
Paris, France*

Les infections ostéo-articulaires nécessitent un traitement antibactérien adapté et souvent prolongé en raison de la difficulté d'éradiquer la bactérie du site infecté. Les lésions ostéo-articulaires provoquées par la persistance de l'infection sont responsables de séquelles fonctionnelles potentiellement sévères.

Selon le mécanisme et le site de l'atteinte osseuse, sont classiquement distinguées :

- les infections hématogènes, osseuses (ostéomyélites frappant principalement les adolescents; spondylodiscites atteignant le disque intervertébral et les vertèbres sus- et sous-jacentes) ou articulaires (arthrites, ostéoarthrites);
- les infections post-traumatiques et postopératoires (ostéites);
- les infections sur prothèses articulaires ou sur matériel orthopédique.

En fonction de la durée de la maladie, on parle d'infections aiguës et d'infections chroniques.

Un cas particulier, car difficile à traiter, est l'infection en présence de matériel étranger, tel que les prothèses.

Dans tous les cas, traitement antibiotique et traitement chirurgical sont complémentaires. Une antibiothérapie, aussi efficace soit-elle, ne peut remplacer l'exérèse chirurgicale des tissus infectés et nécrosés. En outre, dans des infections chroniques où l'os est dévascularisé, les bactéries, présentes dans le biofilm, sont inaccessibles aux antibiotiques.

GÉNÉRALITÉ

PHYSIOPATHOLOGIE

Origine

Les ostéites peuvent se produire par inoculation directe à la suite d'un traumatisme osseux accidentel ou d'une intervention chirurgicale osseuse.

En dehors d'une origine traumatologique, l'infection osseuse survient par voie sanguine à partir d'un foyer infecté plus ou moins distant (furuncle, panaris, abcès, etc.). L'ostéomyélite hématogène siège le plus souvent dans une métaphyse ou à la jonction diaphyso-métaphysaire, plus rarement dans une épiphyse; cette dernière localisation menace directement l'articulation.

Les arthrites infectieuses succèdent à une inoculation directe dans l'articulation à la suite d'une plaie ou après injection intra-articulaire, en particulier de corticoïdes. Elles peuvent compliquer une ostéite de voisinage ou se produire à partir d'un foyer infectieux situé à distance. Elles sont souvent monoarticulaires et siègent au niveau des grosses articulations telles que le genou, la hanche ou l'épaule, plus rarement au niveau des petites articulations telles que la main ou le pied.

Les infections ostéo-articulaires sont favorisées par l'existence d'un diabète (mal perforant diabétique), d'une arthropathie antérieure (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, etc.), d'une insuffisance artérielle, d'une neuropathie ou d'une corticothérapie par voie générale.

Bactéries responsables

De nombreuses bactéries peuvent provoquer des infections ostéo-articulaires. Parmi les plus fréquentes, citons pour les ostéites et les ostéomyélites : les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques et les entérobactéries. Les arthrites infectieuses sont principalement dues aux staphylocoques et aux streptocoques, plus rarement aux gonocoques; l'arthrite à méningocoque peut être une complication des méningites méningococciques.

Les infections ostéo-articulaires à *Pseudomonas aeruginosa* sont graves mais rares. Il en est de même des ostéites et arthrites tuberculeuses ou à germes anaérobies.

En dehors de ces infections d'origine bactérienne, il existe des infections ostéo-articulaires dues à d'autres agents pathogènes mais qui sont exceptionnelles ou en voie de disparition : infections syphilitiques, infections brucelliennes ou mycosiques, échinococcose osseuse.

Les infections ostéo-articulaires d'origine virale sont peu fréquentes. Les infections virales s'accompagnent souvent de myalgies mais rarement d'arthrites.

Un cas particulier est la maladie de Lyme. Il s'agit d'une forme d'arthrite touchant principalement les grosses articulations. Elle est due à une bactérie, *Borrelia burgdorferi*, inoculée par une piqure de tique.

Lésions osseuses

Dans l'os, la multiplication bactérienne provoque une inflammation suppurative qui se répand dans les parties spongieuses de l'os, envahit la cavité médullaire, puis s'étend vers la surface de l'os dont elle décolle le périoste formant ainsi un abcès qui va s'ouvrir dans les parties molles puis à la peau par une fistule. Cette réaction inflammatoire s'accompagne de thromboses vasculaires intra-osseuses. Après une dizaine de jours, on observe des lésions de résorption osseuse. Suite à la compression des vaisseaux par l'exsudat et à l'existence de thromboses vasculaires, une nécrose osseuse s'installe. Les parties osseuses mortes, en contact avec du tissu osseux vivant, subissent la résorption ostéoclastique mais lorsqu'elles sont séparées du tissu vivant par du pus, elles ne peuvent plus être résorbées et forment des séquestres qui entretiennent une réaction inflammatoire locale et pérennisent l'infection.

Au niveau de l'articulation, les bactéries se multiplient dans le liquide articulaire créant une inflammation de la membrane synoviale et des surfaces articulaires. Les toxines et les enzymes protéolytiques produites par les bactéries altèrent le collagène du cartilage, ce qui facilite l'extension de l'infection dans l'os sous-chondral.

Diagnostic

Clinique. — Les aspects cliniques sont variables mais associent toujours des signes inflammatoires locaux et généraux dans les formes aiguës, une douleur locale et de la fièvre. Dans les formes chroniques, les signes cliniques sont dominés par la douleur ; les signes inflammatoires généraux et locaux sont instants.

Imagerie. — Les radiographies et tomographies ne permettent pas de faire le diagnostic précoce des infections aiguës car les signes radiologiques sont en retard par rapport aux signes cliniques. Elles constituent cependant des documents initiaux de référence. Dans les infections chroniques, ces techniques permettent de visualiser des anomalies évocatrices telles que lacunes osseuses, séquestres, appositions périostées, etc.

La scintigraphie au technétium est un examen sensible mais peu spécifique ; l'hyperfixation est précoce, ce qui en fait un examen de grand intérêt en début de maladie lorsque les images radiologiques sont douteuses. Les scintigraphies au gallium ou aux polynucléaires marqués ont un intérêt indéniable.

L'imagerie par résonance magnétique couplée à l'injection de gadolinium est l'examen le plus précoce, le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic d'une infection aiguë. Dans les infections chroniques, elle permet d'apprécier l'étendue du processus infectieux, de rechercher l'existence de séquestres ou de corps étranger et de surveiller l'efficacité du traitement.

Bactériologie. — Le diagnostic bactériologique des infections ostéo-articulaires, aiguës ou chroniques, est indispensable pour choisir l'antibiothérapie. Les prélèvements doivent être effectués dans le site de l'infection. Pour une bonne fiabilité et une bonne interprétation, au moins trois prélèvements sont nécessaires. Les infections aiguës sont en majorité monomicrobiennes mais les infections chroniques sont souvent dues à plusieurs bactéries. L'isolement d'une bactérie ne signifie pas toujours que le germe isolé soit responsable de l'infection. Les cultures peuvent mettre en évidence des bactéries pathogènes mais aussi des bactéries commensales qui deviennent de véritables pathogènes dans certaines circonstances, en particulier en présence de matériel. L'infection est bactériologiquement prouvée lorsque plusieurs prélèvements sont positifs avec la ou les mêmes bactéries ayant les mêmes profils de résistance. Pour qu'une bactérie soit considérée comme responsable de l'infection, elle doit être retrouvée dans plusieurs prélèvements profonds.

Les prélèvements sont réalisés directement par ponction dans des articulations ou des collections fermées ou encore au bloc opératoire, dans le site de l'infection, au niveau de tissus macroscopiquement infectés par prélèvements de tissus ou de pus, par grattage avec curette, etc. Les prélèvements, placés dans des pots stériles, doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire ; si ce n'est pas possible, il faudra utiliser des milieux de transport spéciaux permettant la survie à température ambiante de bactéries fragiles ou anaérobies. L'écouvillonnage est à proscrire car les prélèvements arrivent

desséchés au laboratoire. Des prélèvements superficiels, comme par exemple au niveau d'une fistule, n'ont aucun intérêt.

Afin d'éviter les faux négatifs, les prélèvements doivent être effectués en l'absence d'antibiothérapie depuis au moins 15 jours.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIBIOTIQUES AU NIVEAU OSSEUX

L'antibiothérapie des infections ostéo-articulaires doit être adaptée aux bactéries responsables de l'infection. Elle a un triple objectif : stériliser les tissus infectés encore vivants, protéger la revascularisation de l'os capable de l'être et éviter l'émergence de bactéries résistantes pour éviter les récidives.

L'activité *in vitro* des antibiotiques sur les bactéries isolées d'une infection ostéo-articulaire n'est pas toujours un bon reflet de l'activité *in vivo*. En effet, il existe des facteurs propres aux antibiotiques qui vont conditionner leur activité sur les bactéries intraosseuses, en particulier leur diffusion dans l'os. Il existe aussi des facteurs inhérents au tissu osseux et à l'infection.

Diffusion osseuse des antibiotiques

De très nombreux travaux ont été publiés sur la diffusion des antibiotiques dans l'os. Mais les résultats montrent une grande variabilité des concentrations pour un même antibiotique si bien, qu'en réalité, les concentrations osseuses sont mal connues. Outre les problèmes méthodologiques et l'absence de standardisation des techniques, propres à toutes les études de diffusion tissulaire, les concentrations osseuses des antibiotiques ont souvent été mesurées en l'absence d'infection au décours d'opérations chirurgicales orthopédiques.

Dans l'os infecté, la diffusion des antibiotiques est très mal connue. La relation entre concentrations plasmatiques et concentrations osseuses n'apparaît pas clairement mais les antibiotiques qui ont des concentrations plasmatiques élevées et une longue demi-vie ont les concentrations osseuses les plus élevées. Les concentrations dans la partie spongieuse de l'os sont toujours plus élevées que dans la partie corticale compte tenu d'une vascularisation plus importante.

Les résultats des études réalisées permettent de distinguer 3 groupes d'antibiotiques :

- ceux à diffusion osseuse importante dont les concentrations tissulaires représentent plus de 40-50 % des concentrations plasmatiques correspondantes : fluoroquinolones, lincosamides (lincomycine, clindamycine), rifampicine, macrolides ;
- ceux à diffusion osseuse moyenne avec des rapports tissus/plasma de 20 à 40 % : pénicillines, céphalosporines, glycopeptides, imipénem, acide fusidique, fosfomycine ;
- ceux à faible diffusion tissulaire avec des rapports tissus/plasma inférieurs à 20 % : aminosides.

Cependant, il serait hasardeux de tirer des conclusions sur la supériorité clinique de tel ou tel antibiotique compte tenu des différences de méthodologie et des résultats contradictoires.

Du fait de l'impossibilité de réaliser des prélèvements osseux en dehors de situations chirurgicales, les concentrations osseuses thérapeutiques des antibiotiques sont inconnues.

Facteurs inhérents au tissu osseux et à l'infection

La partie corticale de l'os est constituée d'un compartiment liquidien (6 %), de substances organiques (30 %) (cellules, collagène ou mucopolysaccharides) et d'une partie minérale (65 %) composée principalement de sels de calcium. Certains antibiotiques (pénicillines, imipénem, fosfomycine, teicoplanine) sont partiellement chélatés avec le calcium ce qui diminue leur activité antibactérienne. L'activité des aminosides, de la ceftazidime ou des fluoroquinolones vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* est diminuée en présence d'ions calcium.

La partie médullaire de l'os est riche en lipides (20-30 %), en particulier l'acide linoléique. Ceux-ci altèrent la membrane cytoplasmique des germes à Gram positif ce qui favorise l'activité des aminosides. En revanche, ils diminuent l'activité de ces mêmes aminosides sur les bacilles à Gram négatif.

L'anaérobiose partielle du tissu osseux diminue l'activité des aminosides et des glycopeptides.

Enfin, l'infection ostéo-articulaire entraîne une acidose locale qui peut diminuer l'activité des aminosides et des macrolides et inversement favoriser celle des β -lactamines. La structure du tissu osseux et sa composition ne sont pas des facteurs favorables à la croissance de certaines bactéries qui ralentissent leur métabolisme. Dans ce cas, la bactéricidie des antibiotiques actifs sur les bactéries en phase de multiplication (β -lactamines par exemple) diminue et ces antibiotiques peuvent se comporter comme des bactériostatiques. La rifampicine, les fluoroquinolones et l'imipénem demeurent bactéricides sur les bactéries en croissance lente.

Enfin, les bactéries adhèrent au tissu osseux (*Staphylococcus aureus*) ou au matériel étranger implanté (staphylocoques à coagulase négative, *Pseudomonas aeruginosa*). Une fois fixées, ces bactéries se recouvrent d'une couche d'exopolysaccharides (ou « slime ») qui les protège des mécanismes immunitaires de défense de l'hôte et modifient leur métabolisme ce qui perturbe profondément l'activité des antibiotiques. Au sein de cette couche protectrice appelé « biofilm », elles deviennent beaucoup moins sensibles aux antibiotiques qui étaient actifs sur les bactéries non fixées, ce qui pérennise l'infection. La péfloxacin et la clindamycine diminuent la production de « slime » par les bactéries.

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PAR VOIE GÉNÉRALE

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La stratégie antibiotique est identique pour tous les types d'infections ostéo-articulaires, qu'elles soient aiguës ou chroniques, hémotogènes ou post-traumatiques accidentels ou chirurgicaux.

Elle comporte, dans la plupart des cas, deux antibiotiques voire trois dans des infections polymicrobiennes ou dues à *Pseudomonas aeruginosa*. Ces associations ont pour but d'améliorer l'efficacité de l'antibiothérapie et d'éviter l'émergence de mutants résistants. Elles élargissent également le spectre d'activité des antibiotiques dans les infections polymicrobiennes.

Dans les infections aiguës, une association d'antibiotiques est administrée sans délai dès que les prélèvements ont été réalisés. Le traitement est revu en fonction des bactéries isolées.

Dans les infections chroniques, le traitement antibiotique est déterminé en fonction des résultats bactériologiques.

Critères de choix

En fonction des bactéries responsables des infections ostéo-articulaires, des propositions thérapeutiques ont été discutées dans diverses instances, en particulier lors de la III^e Conférence de consensus de pathologie infectieuse en 1992.

► Staphylocoques sensibles à l'oxacilline ou à la méticilline

L'antibiothérapie initiale pendant 4 à 6 semaines sera, selon la sensibilité de la bactérie, à base de pénicillines (oxacilline, cloxacilline), de céphalosporines (céfazoline, céfotaxime, ceftriaxone), de fluoroquinolones (péfloxacin, ofloxacin, lévofloxacin), d'acide fusidique ou de clindamycine. Ces antibiotiques, administrés par voie parentérale, seront associés à la gentamicine, la fosfomycine ou la rifampicine. À la suite de ce traitement d'attaque, un relais oral pourra être administré selon les cas pendant 3 à 6 mois en utilisant un antibiotique ayant une bonne diffusion osseuse : fluoroquinolone, acide fusidique, clindamycine ou pristina-mycine (à signaler que la pristina-mycine n'est active que sur les bactéries sensibles à l'érythromycine ; par rapport à cette dernière, la pristina-mycine a une absorption digestive moins erratique et surtout une meilleure tolérance). Une association avec la rifampicine peut être envisagée en fonction des résultats microbiologiques et cliniques.

► Staphylocoques résistants à l'oxacilline ou à la méticilline

L'antibiothérapie initiale parentérale sera constituée d'un glycopeptide (vancomycine ou téicoplanine) associé à l'acide fusidique et/ou à la fosfomycine ou de péfloxacin associée à la rifampicine si les souches sont sensibles à ces antibiotiques. Le relais oral sera pris par une association de péfloxacin et de rifampicine ou par de l'acide fusidique.

► Staphylocoques multirésistants et de sensibilité diminuée aux glycopeptides

La vancomycine reste alors le seul glycopeptide utilisable et nécessite d'être administrée à fortes doses en perfusion continue de façon à obtenir des concentrations sanguines entre 30 et 40 µg/mL (nécessité d'une surveillance étroite) et toujours associée à un autre antibiotique actif, pour être efficace.

Le linézolide, nouvelle classe d'antibiotique (oxazolidinones), est actif sur de nombreuses bactéries à Gram positif (staphylocoques, streptocoques, bacilles aérobies et anaérobies). Sa pharmacocinétique chez le sujet sain est identique par voie veineuse ou orale. Chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale, les sujets obèses ou ceux qui prennent certains médicaments dont la liste n'est pas close (anxiolytiques, IMAO, tramadol, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, etc.), le linézolide peut être responsable d'effets secondaires sévères. Son administration est limitée à 21 jours en raison de sa toxicité hématologique (anémie, thrombopénie) et des complications neurologiques qui ne régressent pas à l'arrêt du traitement (neuropathie, névrite optique).

► Streptocoques et entérocoques

L'antibiothérapie initiale parentérale sera à base d'amoxicilline, vancomycine, érythromycine ou clindamycine associée à la gentamicine ou la rifampicine. Le relais oral sera constitué d'amoxicilline si la bactérie responsable est un entérocoque et de clindamycine ou pristinamycine pour les streptocoques, si la bactérie est sensible à l'érythromycine.

► Entérobactéries

Pour les souches sensibles à l'acide nalidixique, le risque de mutation étant faible, une monothérapie initiale est possible en l'absence de matériel étranger avec une céphalosporine injectable de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone ou ceftazidime) ou une fluoroquinolone systémique orale ou le cotrimoxazole. Si une association est néanmoins décidée, gentamicine, amikacine ou fosfomycine seront utilisées. Si nécessaire, le traitement d'entretien est poursuivi par une fluoroquinolone ou le cotrimoxazole administré par voie orale.

Pour les entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique mais encore sensibles aux fluoroquinolones, le risque de mutation est plus élevé et l'antibiothérapie initiale associera une céphalosporine de troisième génération, la fosfomycine ou la gentamicine; une fluoroquinolone systémique orale pourra être associée secondairement quand la charge bactérienne aura diminué. Le relais oral sera poursuivi par une fluoroquinolone systémique après vérification des concentrations sanguines.

Certaines entérobactéries sont multirésistantes soit par sécrétion de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) soit par sécrétion d'une céphalosporinase déréprimée. En fonction du mécanisme de résistance, l'antibiothérapie sera alors constituée d'imipénem/méropénem (BLSE) ou de céfépime associé à l'amikacine ou la fosfomycine. Ce traitement intraveineux sera poursuivi au moins pendant 3 mois s'il n'existe pas de relais oral possible.

► *Pseudomonas aeruginosa*

Le traitement initial des infections ostéo-articulaires à *Pseudomonas aeruginosa* comportera toujours deux antibiotiques, voire trois en raison du risque de mutation de cette bactérie.

Si la souche est sensible aux fluoroquinolones, l'antibiothérapie initiale sera constituée d'une β -lactamine (ticarcilline ou ceftazidime) associée à l'amikacine ou la fosfomycine; une fluoroquinolone systémique orale (ciprofloxacine ou péfloxacine) pourra être associée secondairement quand la charge bactérienne aura diminué. Le relais oral sera continué avec la ciprofloxacine ou la péfloxacine après vérification des concentrations sanguines.

Si la souche de *Pseudomonas aeruginosa* est résistante aux fluoroquinolones, l'antibiothérapie sera constituée d'imipénem ou ceftazidime associé à l'amikacine ou la fosfomycine, l'antibiothérapie étant administrée pendant plusieurs mois par voie veineuse.

Attention aux aminosides qui ne peuvent pas être administrés sans danger plus de 3 semaines. Pendant toute la durée du traitement, il faudra une surveillance étroite de leurs concentrations plasmatiques.

► Germes anaérobies

Pour les germes anaérobies à Gram positif, les traitements d'attaque par voie parentérale et de relais par voie orale seront constitués d'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, de céphalosporine de première génération (céfazoline) ou de clindamycine, associée à la rifampicine. Pour les germes à Gram négatif, amoxicilline + acide clavulanique ou métronidazole seront associés à la rifampicine.

► Maladie de Lyme

Le traitement oral fait appel à l'amoxicilline ou à la doxycycline; dans les formes tardives, la ceftriaxone sera préférée.

Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement est fonction de la rapidité avec laquelle le traitement est instauré, de l'adéquation entre l'antibiothérapie sur la ou les bactéries responsables de l'infection, et toujours de la qualité du geste chirurgical associé.

Dans les infections aiguës, elle s'apprécie après 8 à 10 jours de traitement : normalisation de la température, régression des signes locaux, disparition des douleurs, diminution de la CRP (et de la VS mais tardivement), et stérilisation des liquides de drainage ou des prélèvements locaux.

Dans les infections chroniques, il n'existe aucun paramètre permettant d'apprécier l'efficacité du traitement.

Le critère principal de l'efficacité du traitement antibiotique d'une infection ostéo-articulaire est l'absence de récurrence dans les 2 ans qui suivent l'arrêt du traitement.

Il faut savoir qu'il existe des rechutes plusieurs années après une guérison apparente.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Modes d'administration

En règle générale, le traitement des infections ostéo-articulaires, aiguës ou chroniques, est débuté par voie IV. La durée des perfusions dépend de l'antibiotique, du type d'infection, de sa localisation, et de la bactérie. La pose d'une voie veineuse centrale permet l'administration des antibiotiques sur une période prolongée de plusieurs semaines. Si une antibiothérapie IV doit être poursuivie en ambulatoire pendant plusieurs mois, la pose d'une chambre implantable peut être envisagée. La perfusion continue de certains antibiotiques (vancomycine, céphalosporines) doit être discutée ; elle trouve sa justification dans la constatation que les concentrations osseuses sont d'autant plus élevées que des concentrations systémiques importantes sont maintenues pendant une durée prolongée.

L'antibiothérapie orale est constante en relais du traitement IV. Dans les infections chroniques, le traitement oral n'est envisageable d'emblée qu'avec les rares antibiotiques dont la biodisponibilité est totale et qui ont par voie orale les mêmes concentrations systémiques que par voie parentérale, comme les fluoroquinolones. Mais il existe de nombreuses interférences médicamenteuses qui perturbent la pharmacocinétique et la biodisponibilité de ces antibiotiques. Les concentrations sanguines doivent être vérifiées.

Durée du traitement

Il n'existe pas d'études contrôlées ayant déterminé la durée optimale du traitement des infections ostéo-articulaires.

Dans les infections aiguës, la durée du traitement est de 4 à 6 semaines. En effet, un des buts de l'antibiothérapie est de permettre la revascularisation de l'os qui demande 3 à 4 semaines. Cette durée a été validée par des études rétrospectives et par la constatation d'échec en raccourcissant la durée du traitement.

Dans les infections chroniques, la durée du traitement est classiquement d'au moins 3 mois.

Posologie

Les posologies sont élevées, supérieures à celles utilisées habituellement et voisines de celles administrées dans des infections sévères telles que septicémies ou endocardites (tableau 50.1). Des posologies insuffisantes sont responsables d'échecs thérapeutiques et d'émergence de mutants résistants, en particulier avec les fluoroquinolones et la rifampicine.

Lors du traitement oral, il est nécessaire d'obtenir des concentrations systémiques voisines de celles atteintes par voie parentérale ce qui oblige, pour des antibiotiques à biodisponibilité non complète, à doubler, voire tripler, la posologie usuelle ; ceci n'est pas sans inconvénient, en particulier en terme de tolérance : les troubles digestifs peuvent conduire à des arrêts de traitement. D'autre part, les arthropathies et tendinopathies limitent souvent l'administration prolongée de fortes doses de fluoroquinolones.

Compte tenu des posologies élevées, il est important de mesurer régulièrement les concentrations plasmatiques des antibiotiques de façon à adapter la posologie au patient, à améliorer l'efficacité et à limiter la toxicité. Les concentrations résiduelles devraient être, dans l'idéal, de 4 à 8 fois la CMI sur la bactérie impliquée.

Tolérance

Compte tenu des posologies élevées et de la durée du traitement, il est très fréquent d'observer la plupart des effets indésirables des antibiotiques utilisés ; parmi les plus fréquents et les plus graves qui peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement et à sa modification, citons : troubles digestifs, photosensibilisation-tendinopathie-arthropathie avec les fluoroquinolones, colites pseudo-membraneuses principalement avec la clindamycine mais également avec d'autres antibiotiques, oto- et néphrotoxicité avec les aminosides, etc.

Une complication fréquente des antibiothérapies prolongées à fortes doses, dont les patients doivent être informés, est la survenue de mycoses, principalement digestives. Elles peuvent être prévenues par l'administration d'amphotéricine B orale ou traitées par des dérivés azolés.

ANTIBIOTHÉRAPIE LOCALE

L'antibiothérapie locale est couramment utilisée par de nombreux chirurgiens orthopédiques :

- soit en prévention d'infections ostéo-articulaires au décours d'actes de chirurgie orthopédique,
- soit en complément de l'excision chirurgicale des infections chroniques.

Cette antibiothérapie locale est controversée car il n'existe pas d'études contrôlées qui en démontrent l'efficacité et l'intérêt par rapport à une antibiothérapie générale.

Le principe de l'antibiothérapie locale est d'apporter *in situ* un antibiotique à des concentrations élevées sans risque d'effets indésirables systémiques.

Cette technique, proposée au début des années soixante-dix, consiste à incorporer un antibiotique en poudre dans un ciment chirurgical avant sa polymérisation. La surface du ciment à base de polyméthylacrylate laisse diffuser de bonnes concentrations d'antibiotique dans les tissus avoisinants pendant quelques jours, puis le relargage diminue et une très faible quantité d'antibiotique est relarguée parfois pendant des années. Des billes de polyméthylmétaacrylate en chapelet sur un fil métallique, chargées en gentamicine, sont commercialisées. Un des inconvénients de ces billes est leur non-résorption. En outre, la persistance de faibles concentrations pendant une longue période fait craindre l'apparition de souches résistantes, ce qui a d'ailleurs été décrit avec des souches de *Staphylococcus epidermidis* résistantes à la gentamicine, isolées au contact de prothèses scellées avec ce type de ciment.

Tableau 50.1. Posologie des antibiotiques dans le traitement des infections osseuses chez des patients à fonctions rénales et hépatiques normales.

Posologies mg/kg/jour (nombre d'administrations)				
	Intraveineux		Oral	
Aminosides				
amikacine	15-20	(2)		
gentamicine	3-5	(2)		
tobramycine	3-5	(2)		
Céphalosporines				
céfazoline	50-100	(3)		
céfotaxime	100	(3)		
ceftriaxone	50-100	(1)		
ceftazidime	100-200	(3)	-	
Fluoroquinolones				
ciprofloxacine	10-15	(3)	25-35	(2)
ofloxacine	8-10	(2)	10-15	(2)
péfloxacine	10-15	(2)	10-15	(2)
Pénicillines				
oxacilline	100-150	(3)	50-100	(3)
cloxacilline	100-150	(3)	100	(3)
amoxicilline	150	(2 à 3)	50-100	(3)
amoxicilline + acide clavulanique	100	(2)	50	(2)
ticarcilline	200-250	(3)		
ticarcilline + acide clavulanique	200-250	(3)		
Autres				
vancomycine	30-35	(2)		
rifampicine	30	(2 à 3)	20-30	(1)
fosfomycine	200	(3)		
lincomycine	25-30	(2 à 3)	30	(2)
clindamycine	20-30	(3)	20	(3)
pristinamycine			50-60	(3)
acide fusidique	20-25	(3)	20	(2)
imipénem	50-60	(3)		
métronidazole	20-25	(3)	20-25	(2)
linézolide	1 200	(2)	1 200	(2)

Si l'antibiothérapie locale est utilisée, l'antibiotique incorporé dans le ciment doit être adapté aux bactéries responsables de l'infection, ce qui nécessite de les connaître avant l'intervention chirurgicale et surtout de préparer extemporanément le mélange antibiotique-ciment, donc de posséder les différents antibiotiques sous forme de poudre. Ceci limite donc l'utilisation d'une antibiothérapie locale adaptée lors de l'excision chirurgicale des

infections ostéo-articulaires. Dans des modèles expérimentaux, il a été prouvé que l'efficacité des ciments ou des billes imprégnées d'antibiotiques était corrélée à la qualité de l'excision chirurgicale.

Enfin, l'antibiothérapie locale n'est efficace que sur des tissus vivants capables de se revasculariser et de bourgeonner. Elle est inefficace, comme l'antibiothérapie systémique, lorsque les bactéries sont emprisonnées dans le « slime ».

CONCLUSION

Le traitement des infections ostéo-articulaires est médico-chirurgical ce qui implique une étroite collaboration entre médecins et chirurgiens. Il nécessite une prise en charge rapide et adaptée. Malheureusement, il n'existe pas d'études cliniques prospectives comparant l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques.

L'insuffisance posologique, la mauvaise diffusion osseuse des antibiotiques, la faible activité des antibiotiques sur les bactéries emprisonnées dans le « slime » sont les principales causes d'échec de l'antibiothérapie des infections osseuses. Dans la plupart des cas, il est nécessaire d'associer un geste chirurgical destiné à enlever le matériel étranger, les séquestres et les tissus infectés.

Il est préférable de parler de rémission plutôt que de guérison définitive des infections osseuses car des récurrences peuvent être observées après plusieurs années.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Infections osseuses

Ce sont des infections graves, longues et difficiles à traiter compte tenu de la difficulté d'éradication de la bactérie du site infecté et de la gravité potentielle des séquelles fonctionnelles.

- Dans la majorité des cas, le **traitement antibiotique** n'est pas suffisant et l'exérèse chirurgicale des tissus infectés et nécrosés s'avère nécessaire. Traitement antibiotique et traitement chirurgical sont complémentaires et doivent être discutés.
- L'**origine** des infections osseuses est variée : inoculation directe par traumatisme ou intervention chirurgicale, atteinte septicémique par diffusion à partir d'un foyer infecté.
- Les **bactéries responsables** sont nombreuses ce qui explique la diversité des traitements qui devront être adaptés. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, entérobactéries et plus rarement *Pseudomonas aeruginosa*. Le diagnostic bactériologique est indispensable pour la conduite de l'antibiothérapie ; il repose sur des prélèvements profonds.
- Le **diagnostic** des infections osseuses est clinique, radiologique et bactériologique.

Stratégie thérapeutique

Le **traitement antibiotique** doit être adapté aux bactéries responsables de l'infection. Dans la phase aiguë de la maladie, le traitement initial, administré en général par voie parentérale, associe toujours au moins deux antibiotiques ; sa durée est d'au moins 4 à 6 semaines.

- Dans les **infections chroniques**, le traitement d'attaque sera poursuivi par un traitement de relais, administré par voie orale, dont la durée est d'au moins 3 mois.
- Il n'existe pas d'études contrôlées comparant différentes stratégies thérapeutiques et le traitement est fonction des données microbiologiques et des résultats cliniques.
- Compte tenu des posologies importantes pour traiter les infections osseuses de façon efficace, il est nécessaire de mesurer régulièrement les concentrations plasmatiques des antibiotiques.
- L'efficacité d'un traitement ne peut s'apprécier avant une dizaine de jours dans les infections aiguës ; le critère principal est l'absence de récurrence dans les 2 ans.
- Il existe de fréquentes **rechutes** qui peuvent apparaître plusieurs années après une guérison apparente si bien qu'il est préférable de parler de rémission plutôt que de guérison.
- La **prévention** des infections osseuses peut se faire avec une antibiothérapie locale dont l'intérêt est discuté d'autant qu'elle n'a pas fait l'objet d'études contrôlées.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. En phase aiguë. Un enfant de 12 ans est amené par sa mère aux urgences pour une violente douleur du genou droit apparue brutalement la veille au soir. L'adolescent attribue cette douleur à un coup de pied reçu l'après-midi au cours d'un match de football.

Il n'y a pas d'altération de l'état général, pas d'antécédents particuliers et les vaccinations sont à jour.

L'examen clinique met en évidence un empâtement circonscrit de la partie inférieure de la cuisse droite, une discrète augmentation de la chaleur locale. La palpation de la métaphyse inférieure du fémur droit déclenche une violente douleur; il n'y a ni hématome ni rougeur. La flexion passive du genou droit est possible mais difficile. À la palpation, les autres articulations sont normales. On note un ongle incarné infecté du gros orteil du pied droit. Le reste de l'examen clinique est normal. La température est à 38 °C, la radiologie des extrémités inférieures des fémurs et des genoux est sans anomalie. La NFS, réalisée en urgence, donne les résultats suivants : globules blancs à 24 000 mm³, 85 % de neutrophiles; hémoglobine 10,5 g/L; plaquettes 400 000 mm³.

QUESTIONS

1. Quelle pathologie suspectez-vous?

- a) Une fracture non déplacée de l'extrémité inférieure du fémur.
- b) Une rupture de kyste poplité.
- c) Une ostéomyélite aiguë.
- d) Une arthrite aiguë.

Vous faites faire un bilan biologique comprenant en particulier : VS, CRP, hémoculture, ECBU et prélèvements de gorge.

Un staphylocoque *aureus* est identifié.

2. Quelles sont les antibiothérapies de première intention possibles?

- a) pénicilline G + gentamicine;
- b) cloxacilline + gentamicine;
- c) céfotaxime + fosfomycine;
- d) pristnamycine.

RÉPONSES

1. c) Les signes cliniques sont caractéristiques de l'ostéomyélite aiguë. De plus :

- a) La fracture peut être exclue car la radiologie des extrémités inférieures des fémurs et des genoux est sans anomalie.

- b) La rupture de kyste poplité n'existe pas chez l'enfant.
- d) La flexion du genou droit ne serait pas possible en cas d'arthrite aiguë.

2. b), c)

Une infection osseuse à staphylocoque doré est traitée en première intention par une association [pénicilline, céphalosporine (pas à 12 ans), acide fusidique ou clindamycine] + [gentamicine, fosfomycine ou rifampicine].

En cas d'utilisation des pénicillines et du fait des résistances rencontrées, la cloxacilline ou l'oxacilline doivent être préférées.

Cas n° 2. En phase chronique. Monsieur X., 70 ans, consulte pour un lumbago ressenti depuis 3 semaines; la douleur lombaire s'est installée progressivement mais depuis quelques jours, elle est permanente et non calmée par le repos et les antalgiques. Le patient a subi il y a deux mois une résection endoscopique de la prostate; il sait qu'il a fait une infection urinaire en postopératoire mais ne sait ni le nom du germe responsable ni l'antibiotique qu'il a pris pendant une semaine. Il a fait une tuberculose pulmonaire à l'âge de 20 ans et la radiologie pulmonaire montre des images séquellaires apicales. La température est de 38 °C; l'examen clinique révèle une douleur à la pression des épineuses de L4-L5 et une mobilisation douloureuse. Le reste de l'examen est normal.

QUESTIONS

1. Parmi les possibles diagnostics suivants, lequel est le plus probable?

- a) Vous confirmez un lumbago.
- b) Vous envisagez une infection urinaire.
- c) Vous pensez à une spondylodiscite.
- d) Vous évoquez une rechute tuberculeuse.

Le patient est hospitalisé pour un examen plus complet comprenant entre autres un bilan biologique, une hémoculture, un ECBU, une échocardiographie, un scanner et une radiographie lombaire

Après 48 heures d'hospitalisation :

- les urines et les hémocultures sont négatives;
- la VS est à 60 et la CRP à 75;
- la température est toujours à 38 °C;
- la douleur n'est pas calmée par les antalgiques;
- la radiographie lombaire montre une image caractéristique de spondylodiscite L4-L5 avec pincement discal et érosion des plateaux vertébraux.

2. Quelle est votre attitude?

- a) Vous débutez une antibiothérapie à large spectre.
- b) Vous commencez un traitement antituberculeux.
- c) Vous prescrivez une biopsie discale au trocart.

La culture de la biopsie discale met en évidence quelques colonies d'*Escherichia coli*.

3. Quelle est votre attitude?

- a) Vous considérez qu'il s'agit d'une contamination accidentelle et vous demandez une biopsie discale chirurgicale.
- b) Vous recherchez des arguments en faveur d'une infection tuberculeuse.
- c) Vous débutez une antibiothérapie en tenant compte du germe isolé.

4. Quelle antibiothérapie choisissez-vous?

- a) Amoxicilline + gentamicine.
- b) Amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine.
- c) Pristinamycine.
- d) Fluoroquinolone + gentamicine.
- e) Quadrithérapie antituberculeuse.

RÉPONSES**1. c)**

Les quatre propositions sont possibles. Toutefois, la douleur à la pression des épineuses de L4-L5 et la mobilisation douloureuse doivent faire penser à une spondylodiscite.

2. c)

Il n'y a pas d'urgence à entreprendre un traitement. Le germe en cause doit être identifié.

c) Il faut faire une biopsie discale pour l'identification du germe.**a) Un traitement antibiotique ne doit pas être entrepris avant cette biopsie pour ne pas fausser le résultat****b) Il peut y avoir chez ce patient un problème de rechute de sa tuberculose. Le traitement n'est pas urgent et ne doit pas être entrepris avant confirmation.****3. c)**

Le germe a été clairement identifié et un traitement antibiotique dirigé contre ce germe doit être mis en place.

La contamination accidentelle lors de la biopsie est peu probable.

4. d)

Pour les souches sensibles à l'acide nalidixique, le risque de mutation étant faible, une monothérapie initiale est possible avec une céphalosporine injectable de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone ou ceftazidime), une fluoroquinolone systémique orale ou le cotrimoxazole. Si une association est néanmoins décidée, gentamicine, amikacine ou fosfomycine seront utilisées. Pour les entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique mais encore sensibles aux fluoroquinolones, le risque de mutation est plus élevé et l'antibiothérapie initiale associera une fluoroquinolone systémique orale et une céphalosporine de troisième génération, la fosfomycine ou la gentamicine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CARSENTI-ETESSE H., DELLAMONICA P. — Pharmacocinétique osseuse des antibiotiques chez l'homme. In: Bergogne-Berezin E. et Brogard J.-M., *Bases biologiques de l'antibiothérapie*. Masson, Paris, 1999, 233-243.

DESPLACES N. — Antibiothérapie curative chez l'adulte en chirurgie orthopédique et traumatologie. In: Duparc J. éd., *Cahiers d'enseignement de la SOFCOT*. Expansion Scientifique Publications, Paris, 1998, 235-247.

DESPLACES N. — Antibiothérapie des infections osseuses. In: *Mise au point en anesthésie et réanimation*. MAPAR, 1999, 43-50.

DESPLACES N. — Sepsis osseux graves. In: *Principes de réanimation chirurgicale*. 2^e édition. Arnette, Paris, 2005, 1188-1206.

GERDING D.N., PETERSON L.R., HUGHES C.E., BAMBERGER D.M. — Extravascular antimicrobial distribution in man. In: Lorian V., Ed., *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996.

GANDER S. — Bacterial biofilm: resistance to antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37, 1047-1050.

COSTERTON J.W., STEWART P.S., GREENBERG E.P. — Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, 284, 1318-1321.

WIDMER A.F., FREI R., RAJACIC R., ZIMMERLI W. — Correlation between *in vivo* and *in vitro* efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 35, 741-746.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1016
Épidémiologie	1016
Physiopathologie	1016
Diagnostic des méningites bactériennes	1017
Clinique	1017
Ponction lombaire	1018
Diagnostic différentiel	1018
Médicaments utilisés	1018
Stratégie thérapeutique	1019
Traitement de première intention	1020
Antibiothérapie après résultat positif de l'examen direct	1022
Quelle antibiothérapie employer après une identification bactérienne ?	1022
Méningites à pneumocoque	1022
Méningites à méningocoques	1023
Méningites à <i>Listeria monocytogenes</i>	1023
Méningites à <i>Staphylococcus aureus</i>	1023
Méningites à <i>Haemophilus influenzae</i> b	1023
Faut-il employer des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes ?	1023
Limites de l'utilisation, inconvénients potentiels, effets indésirables	1023
Effet sur les séquelles neurosensorielles	1023
En pratique, que peut-on recommander à l'heure actuelle ?	1024
Traitement préventif	1024
Vaccination	1024
Antibioprophylaxie des cas contacts	1024
Optimisation thérapeutique	1024
CE QU'IL FAUT RETENIR	1025
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1026
Références bibliographiques	1028

51

Traitement des méningites bactériennes communautaires

Chapitre révisé pour cette édition par :

Laurent Massias

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Bichat-Claude-Bernard,
Paris, France*

Michel Wolff

*Praticien hospitalier,
service de réanimation
des maladies infectieuses,
hôpital Bichat-Claude-Bernard;
professeur, faculté de médecine Paris-VII,
Paris, France*

Caroline Trivin

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Grenoble,
France*

Chapitre initialement rédigé par :

Laurent Massias

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpital Bichat-Claude-Bernard,
Paris, France*

Michel Wolff

*Praticien hospitalier,
service de réanimation
des maladies infectieuses,
hôpital Bichat-Claude-Bernard;
professeur, faculté de médecine Paris-VII,
Paris, France*

Les méningites bactériennes restent un sujet préoccupant, leur rapidité d'évolution nécessite un diagnostic et un traitement très précoces. La mortalité et la morbidité sont importantes malgré les progrès des antibiotiques et la guérison n'est pas assurée pour trois raisons :

- les problèmes de pharmacocinétique antibiotique font que la prolifération bactérienne n'est pas facile à enrayer rapidement, même en cas de sensibilité du germe à l'antibiotique utilisé ;
- la réaction inflammatoire méningée participe aux dégâts cérébraux et n'est pas améliorée par le traitement antibiotique ;
- l'apparition de pneumocoques résistants à la pénicilline risque de rendre plus aléatoire l'efficacité des schémas thérapeutiques traditionnels.

Parmi les méningites, les causes bactériennes paraissent de loin les plus fréquentes car la plupart des causes virales sont très souvent méconnues. Leur incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 pour 100 000 personnes (Schlech, 1992). Les enfants en sont les principales victimes, en particulier avant 2 ans, mais c'est chez l'adulte que la mortalité est la plus lourde, de l'ordre de 25 %.

GÉNÉRALITÉS

ÉPIDÉMIOLOGIE

Au cours des quinze dernières années, l'épidémiologie des infections du système nerveux central s'est modifiée avec, en particulier, une part croissante d'infections chez le patient immunodéprimé ou après neurochirurgie. Par ailleurs, la pratique des vaccinations pourrait modifier la prévalence de certaines méningites, et l'évolution des résistances aux antibiotiques remet en cause des schémas thérapeutiques classiques. Enfin, la fréquence des voyages élargit le spectre des micro-organismes à considérer dans le diagnostic.

Quatre groupes d'âge peuvent être individualisés, comme l'illustre le tableau 51.1.

Tableau 51.1. Épidémiologie des méningites bactériennes.

Âge	Principales étiologies
Adulte et enfant ≥ 5 ans	<i>Neisseria meningitidis</i> (méningocoque) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumocoque) <i>Listeria monocytogenes</i>
Nourrissons et enfant < 5 ans	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> *
Nouveau-né	<i>Streptococcus agalactiae</i> Entérobactéries (<i>Escherichia coli</i>) <i>Listeria monocytogenes</i>

* Si enfant non ou mal vacciné

La diffusion du vaccin anti-*Haemophilus b* depuis 1993 a entraîné une quasi-disparition des manifestations invasives liées à ce germe chez l'enfant et, notamment, des méningites. La plupart des méningites est due à des souches d'*Haemophilus influenzae* de sérotype b dont environ 50 % sont actuellement, en France, productrices de β -lactamases, les rendant résistantes aux aminopénicillines. Malgré cette évolution de la résistance, le taux de mortalité régresse régulièrement pour être actuellement de 3 à 4 % (Boucher, 1992).

Les méningites à méningocoque évoluent sur un mode endémique avec des cas habituellement sporadiques parfois groupés, en particulier dans les collectivités d'enfants et d'adultes jeunes. En France, on observe une nette prépondérance du sérogroupe B (50 à 60 %) sur le sérogroupe C (30 %). Son taux de mortalité moyen, principalement dû à la survenue d'un purpura fulminans (Michard, 1993), est d'environ 10 %. En France, seules les méningites à méningocoque font l'objet d'une déclaration obligatoire sur l'ensemble du territoire.

La méningite à pneumocoque est la première cause de méningite bactérienne après 30 ans. Une pathologie chronique sous-jacente favorisante est souvent retrouvée : diabète, splénectomie, alcoolisme, myélome et drépanocytose. La méningite à pneumocoque est la plus grave des méningites bactériennes, à la fois en termes de mortalité et de morbidité. Son taux de mortalité est compris entre 20 et 40 % (Hoen, 1993).

La résistance aux antibiotiques devient un problème préoccupant en France :

- résistance du pneumocoque à la pénicilline : 25 % chez l'adulte et près de 40 % chez l'enfant, la moitié étant hautement résistante (CMI de la pénicilline > 1 mg/L) ;
- méningocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : 15 à 20 % des souches ;
- *Haemophilus* sécréteur de β -lactamase : 35 % des souches.

PHYSIOPATHOLOGIE

Depuis l'introduction du vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b dans l'immunisation de l'enfance, *Neisseria meningitidis* se partage avec *Streptococcus pneumoniae* la responsabilité de la grande majorité des méningites purulentes.

Dans certaines circonstances encore méconnues, elles peuvent devenir invasives et être responsables de septicémies associées ou non à une méningite. Ce sont des bactéries à multiplication extracellulaire et comme la plupart des bactéries de ce groupe, elles possèdent des attributs qui leur confèrent une résistance aux facteurs non spécifiques de défense et leur permettent de se multiplier dans les tissus de l'hôte. Ces pathogènes possèdent donc des facteurs spécifiques leur permettant d'envahir les méninges et d'y créer une inflammation.

L'ensemencement des méninges se fait par voie hémato-gène. Deux voies de passage du sang vers le LCR sont possibles pour une bactérie pathogène. La première correspond à un franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés, la deuxième à un franchissement au niveau des plexus choroïdes.

Lorsque la bactérie est dans le LCR, peu de choses sont capables d'empêcher son développement. Les éléments responsables de la bactéricidie sérique ne sont pas présents, le complément y est pratiquement absent et les immunoglobulines sont en concentrations faibles. La pénétration des bactéries dans le LCR entraîne la production de cytokines facteurs de nécrose tumorale- α (TNF), d'interleukine 1 (IL1) et d'interleukine 6 (IL6) qui précède l'apparition de l'exsudat inflammatoire et semble être un prérequis au déclenchement de la méningite. La première conséquence de la libération de cytokines va être de participer au recrutement des polynucléaires dans le LCR. Cette étape nécessite une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales. Dans les conditions basales, les polynucléaires ne sont pas capables d'interagir avec ces cellules endothéliales, mais elles peuvent être stimulées par le TNF, IL1 pour permettre aux polynucléaires d'adhérer à leur surface et de la traverser. La deuxième conséquence de la production de cytokines est une diminution de l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Anatomiquement, les lésions responsables de l'altération de cette barrière siègent au niveau des capillaires cérébraux et correspondent à un relâchement d'une partie des jonctions serrées.

Les événements qui vont survenir ultérieurement au cours d'une méningite bactérienne résulteront de l'afflux des polynucléaires d'une part et de l'altération de la BHE d'autre part. L'œdème cérébral des méningites bactériennes est mixte, vasogénique (dû à l'augmentation de perméabilité de la barrière) et interstitiel (dû à une diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes). Ceci peut aboutir à de profondes altérations vasculaires sur les vaisseaux méningés et à des thromboses qui, avec l'hypertension intracrânienne, participent à l'anoxie cérébrale et à de profondes altérations du débit sanguin cérébral (de Saint-Martin, 1995).

DIAGNOSTIC DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES

Les méningites purulentes communautaires (c'est-à-dire acquises en dehors de l'hôpital) sont définies par l'existence d'un syndrome infectieux avec un liquide céphalorachidien trouble à la ponction lombaire ; la présence de signes cliniques méningés est fréquente mais non indispensable au diagnostic, en particulier chez le nourrisson et la personne âgée. Schématiquement, quatre grandes circonstances de survenue peuvent être distinguées :

- l'installation brutale de troubles de la conscience fébriles posant avant tout le problème d'une méningite bactérienne et parfois d'une méningo-encéphalite virale ;
- l'installation progressive de signes déficitaires avec convulsions ou troubles de la conscience dans un contexte fébrile suggérant une collection suppurée intra- ou paracérébrale ou une méningite tuberculeuse ou à cryptocoque ;
- la survenue de signes neurologiques et de fièvre dans un contexte particulier comme une immunodépression ou le retour d'un voyage outre-mer ;
- des céphalées et parfois un syndrome méningé associé à un syndrome infectieux d'allure virale.

Clinique

L'urgence du diagnostic donne une grande valeur à la séméiologie clinique.

- Le contexte infectieux n'est jamais absent. Il est brutal (fièvre élevée supérieure à 38,5 °C, frissons, courbatures), parfois accompagné de signes de gravité : pneumopathie (pneumocoque), taches purpuriques (méningocoque), choc infectieux. Il peut être plus discret, rapporté à tort à une infection ORL banale.

- Le syndrome méningé est pratiquement constant, rarement masqué par les signes encéphalitiques. Il est étayé par l'anamnèse et par l'examen clinique. La céphalée est diffuse, intense et continue. Elle va en s'aggravant, irradiant vers le cou et le dos, accompagnée de paroxysmes et exagérée par le bruit, la lumière (photophobie) ou la toux. Les vomissements surviennent sans effort. La raideur méningée, responsable de la position en chien de fusil, se manifeste par la mise en tension des muscles du cou lors de la flexion passive de la tête. Chez les sujets âgés, comateux ou à un stade précoce de la méningite, elle peut être plus discrète. On la recherche alors à l'aide des signes suivants :

- **le signe de Kernig** : le malade ne peut garder les jambes en extension lorsqu'on l'assoit sur son lit et fléchit les genoux ; si l'on s'oppose à ce mouvement de flexion, le sujet ne peut s'asseoir. Dans la position couchée, il est impossible de relever les membres inférieurs en maintenant les jambes en extension car à partir d'une certaine hauteur, la flexion s'opère au niveau des genoux ;
- **les signes de Brudzinsky** : la flexion provoquée de la tête s'accompagne de flexion spontanée des cuisses et des jambes (signe de la nuque). La flexion des différents segments d'un des deux membres inférieurs entraîne un mouvement identique ou un mouvement d'extension controlatérale (signe des membres inférieurs) ;
- Il est possible aussi d'observer une hyperesthésie cutanée, une vivacité des réflexes ostéo-tendineux, et des signes d'irritation pyramidale.

Ces différents symptômes ne sont pas retrouvés avec une égale fréquence dans toutes les méningites purulentes, mais varient en fonction du germe, du terrain, de l'ancienneté de la maladie. La triade (fièvre, syndrome méningé, troubles de la conscience) n'est observée que dans 2/3 des cas (Durand, 1993).

Le diagnostic clinique est plus difficile en cas de tableau frustré (migraine, sinusite, tableau psychiatrique ou atténué par un traitement symptomatique) et chez le nourrisson : troubles du comportement en contexte fébrile (agitation, somnolence), fixité du regard, refus de l'alimentation ; des convulsions, des troubles de conscience, un plafonnement du regard sont déjà des signes tardifs.

Ponction lombaire

La ponction lombaire est une urgence. L'examen direct permet une réponse rapide s'il retrouve des bactéries pyogènes (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, voire *Haemophilus sp* ou *Staphylococcus sp*).

L'examen du LCR est nécessaire au diagnostic de méningite. La ponction lombaire est contre-indiquée lorsque l'on soupçonne un processus expansif intracrânien responsable d'hypertension intracrânienne. Lorsque l'examen clinique ne comporte que des signes méningés et infectieux (60 à 70 % des cas), la ponction lombaire est, avec l'hémoculture, le premier examen pratiqué.

À l'opposé, un début progressif, l'apparition de signes déficitaires sans modifications de la conscience puis de signes d'hypertension intracrânienne font évoquer un syndrome tumoral intracrânien. Même en présence d'un syndrome méningé (10 à 30 % des abcès cérébraux), la tomodensitométrie est l'examen initial urgent dans ces circonstances. Le doute existe rarement entre méningite et abcès cérébral, surtout du fait de l'insuffisance des données de l'anamnèse. Dans ce cas, il faut débiter le traitement et ne pratiquer la ponction lombaire qu'après un scanner crânien ; l'examen du fond de l'œil est inutile.

Les éléments essentiels à prendre en compte sont l'aspect du LCR et le résultat de l'analyse biochimique et cytologique :

- un liquide purulent, une hypercellularité à prédominance nette de polynucléaires, une hypoglycorachie franche (glycorachie/glycémie < 20 %) se rencontrent dans les méningites à pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae* ;
- dans la listériose, les caractères du LCR sont très variables, avec un aspect clair ou trouble, l'absence d'hypoglycorachie franche, une hypercytose modérée et une formule panachée.

Diagnostic différentiel

L'hésitation existe souvent entre une méningite bactérienne « décapitée » par un traitement antibiotique et une méningite virale vue précocement. Le contexte, la brièveté des signes, la glycorachie nominale sont en faveur de l'infection virale ; la disparition de la polynucléose et l'apparition d'une lymphocytose sur le LCR prélevé 24 à 48 heures plus tard confortent cette hypothèse et permettent parfois d'interrompre le traitement.

En l'absence de méningite bactérienne, la présence voire la prédominance de polynucléaires dans le LCR peut se rencontrer dans plusieurs situations :

- suppurations intracrâniennes (empyème sous-dural, abcès du cerveau), infections fongiques (cryptococcose, candidose, histoplasmosse, coccidioïdomycose) ou exceptionnellement, méningites amibiennes (*Naegleria*) ;
- méningites néoplasiques qui peuvent associer un LCR riche en polynucléaires et une hypoglycorachie ;
- méningites d'origine médicamenteuse (cotrimoxazole, AINS, azathioprine, orthoclone OKT3) ;

- maladies de système qui peuvent s'accompagner de méningites puriformes aseptiques récurrentes (lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, maladie de Whipple, syndrome de Behçet).

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Jusqu'à la fin des années 1980, à une épidémiologie bactérienne simple correspondait un schéma thérapeutique simple. Il comportait la pénicilline G ou l'amoxicilline. L'apparition de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et aux céphalosporines de troisième génération doit faire reconsidérer les bases de l'antibiothérapie tant empirique qu'issue de l'identification de l'agent pathogène.

La connaissance de la diffusion des antibiotiques à travers la barrière hémato-méningée est indispensable à la mise en route d'un traitement efficace. Parmi les facteurs favorisant la pénétration des antibiotiques dans le LCR humain, l'inflammation méningée est sans doute le plus important : même faible, elle entraîne une augmentation importante des possibilités de passage de nombreux antibiotiques à travers la barrière hémato-méningée.

Après ponction lombaire, en cas de négativité de l'examen direct, le traitement est probabiliste.

► Pénicilline G

Le passage de la pénicilline G dans le LCR est très faible lorsque la barrière hémato-méningée est saine, et variable en cas de méningite. Chez des enfants présentant une méningite bactérienne et recevant 250 000 unités/kg/jour par voie IV, les concentrations moyennes de pénicilline G dans le LCR étaient au premier, cinquième et dixième jour de traitement de 0,8-0,7 et 0,3 mg/L, diminution coïncidant avec la baisse de la protéinorachie (Heiber, 1977). En raison de sa faible toxicité, la pénicilline G reste donc un antibiotique de choix lorsque le germe y est sensible.

► Ampicilline

Elle a une capacité de pénétration comparable à celle de la pénicilline G. Durant les trois premiers jours d'un traitement comportant l'administration parentérale de 150 mg/kg/jour, la concentration d'ampicilline dans le LCR est en moyenne de 2,9 mg/L (Thrupp, 1965). L'ampicilline est utilisée par de nombreux cliniciens comme antibiotique de premier choix au cours des méningites de l'adulte lorsque l'agent responsable n'est pas connu. Elle est aussi couramment utilisée au cours des méningites néonatales en association avec les aminoglycosides ou avec une céphalosporine de troisième génération. L'amoxicilline possède un pouvoir de diffusion dans le LCR supérieur à celui de l'ampicilline. Chez des enfants présentant une méningite bactérienne et recevant 50 mg/kg d'amoxicilline IV toutes les 6 heures, les pics dans le LCR atteignent 1,3 à 6,4 mg/L (Nolan, 1979).

► Céphalosporines

• Céphalosporines de première et de seconde générations

Les céphalosporines de première et de seconde générations ont donné des résultats thérapeutiques décevants et n'ont pas d'indications dans le traitement des méningites bactériennes, à l'exception du céfuroxime qui a été utilisé avec succès dans le traitement de la méningite à *Haemophilus influenzae* ampicilline-résistant.

• Céphalosporines de troisième génération

Les céphalosporines de troisième génération, en raison de leur activité intrinsèque élevée et de leur résistance aux β -lactamases des entérobactéries, sont des antibiotiques de toute première importance dans cette indication.

Céfotaxime. — Il est efficace dans le traitement d'un grand nombre de méningites bactériennes et cette expérience permet de le recommander comme traitement empirique de première intention des méningites chez les patients âgés de plus de trois mois. Dans l'étude précise de Humbert (Humbert, 1984) faite chez 35 malades atteints de méningite bactérienne et recevant 2 g de céfotaxime en plus de l'antibiothérapie conventionnelle, les concentrations moyennes de céfotaxime dans le LCR sont comprises entre 0,08 mg/L (méningite aseptique) et 6,4 mg/L (méningite à bacilles Gram négatif).

Ceftriaxone. — Elle a suscité de très nombreuses études en raison de son activité antibactérienne semblable à celle du céfotaxime et surtout de ses propriétés pharmacocinétiques, en particulier sa demi-vie de 8 heures, permettant une administration biquotidienne, voire une seule injection par jour. Les études montrent une bonne pénétration de la ceftriaxone quand les méninges sont enflammées, surtout à un stade précoce de la maladie. Le pic est habituellement atteint 6 heures après la dose et les concentrations de ceftriaxone dans le LCR sont 10 à 600 fois supérieures à la CMI des germes habituellement responsables de méningites.

La ceftazidime, par son spectre d'activité, n'a que très peu d'indications dans le traitement des méningites purulentes communautaires. Il en est de même pour les céphalosporines récentes et les carbapénèmes.

► Vancomycine

La vancomycine ne passe pas la barrière méningée intacte. En revanche, les bons résultats cliniques obtenus au cours de traitements de méningites à staphylocoque laissent penser que ce produit pénètre mieux dans le LCR lorsque les méninges sont enflammées. Le mode d'administration joue sans doute un rôle critique dans la pénétration de la vancomycine dans le LCR. C'est ce que semble démontrer l'étude faite chez des patients présentant une méningite due à des germes à Gram positif et recevant une association de vancomycine et d'ampicilline (Redfield, 1980).

► Chloramphénicol

Les concentrations en chloramphénicol au niveau du LCR peuvent représenter jusqu'à 30 à 50 % des concentrations plasmatiques, même en l'absence d'inflammation méningée. Cet excellent passage, associé à un spectre intéressant, peut faire envisager son utilisation au cours des méningites bactériennes malgré ses effets indésirables hématologiques. C'est un médicament de premier choix pour le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae* ampicilline-résistant ou lorsque l'ampicilline ne peut être utilisée pour cause d'allergie.

► Cotrimoxazole

L'association du sulfaméthoxazole et du triméthoprime est efficace dans le traitement des méningites à *Listeria monocytogenes*. Le sulfaméthoxazole pénètre dans les méninges et le triméthoprime diffuse très bien dans le LCR quel que soit le degré d'inflammation méningée.

► Aminoglycosides

La pénétration des aminoglycosides est très faible chez les sujets aux méninges normales. L'administration parentérale de façon discontinue ne permet pas d'assurer des concentrations thérapeutiques dans le LCR. La voie ventriculaire n'a pas d'indication au cours de méningites extrahospitalières.

En conclusion, la majorité des connaissances sur le passage des antibiotiques dans le LCR provient d'observations pratiquées en des circonstances qui varient très largement quant à la présence et à la nature de l'infection, aux modalités de l'antibiothérapie ou encore de données tirées de modèles expérimentaux animaux dont l'extrapolation à l'homme ne peut être admise sans réserve. Ces études montrent que le passage des antibiotiques dans le LCR est augmenté en cas d'infection, même si le mécanisme intime de la rupture de la barrière hémato-méningée au cours des méningites demeure imparfaitement connu. Il semble aussi que la dépendance vis-à-vis du processus inflammatoire soit variable selon les familles d'antibiotiques. Des concentrations rachidiennes très dépendantes de l'inflammation sont observées avec les β -lactamines, les aminoglycosides et la vancomycine. Pour le cotrimoxazole, le chloramphénicol, le métronidazole et ses analogues, cette dépendance est bien moindre et les concentrations rachidiennes sont intéressantes même en l'absence de méningite.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

En l'absence de traitement spécifique, les méningites purulentes ont une évolution fatale. Le traitement est une urgence absolue et aucune raison ne peut justifier un retard à la mise en route de l'antibiothérapie. Le choix de l'antibiothérapie va dépendre des données microbiologiques, pharmacocinétiques et épidémiologiques ainsi que des recommandations de la Conférence de consensus de Saint-Étienne (SPILF, 1996 ; Wolff, 1996).

TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

L'antibiothérapie d'une méningite purulente à examen direct négatif est une urgence absolue. Le choix, probabiliste, est fondé sur d'éventuels éléments d'orientation étiologique, le profil de résistance des bactéries responsables et la présence de signes de gravité.

Lorsque l'examen direct est négatif, l'antibiothérapie est probabiliste et choisie pour être active sur la plupart des bactéries potentiellement responsables, les plus fréquentes

étant : *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* et *Listeria monocytogenes*. Plus exceptionnellement sont en cause : staphylocoques, streptocoques divers, bacilles à Gram négatif, bactéries anaérobies. Le choix et les modalités de l'antibiothérapie reposent sur une série d'arguments qui permettent éventuellement d'évoquer l'agent étiologique responsable, sur les connaissances actuelles du profil de résistance des bactéries potentiellement en cause et sur la gravité du tableau clinique (tableaux 51.2 et 51.3).

Tableau 51.2. Traitement de première intention des méningites purulentes à examen direct négatif en l'absence d'élément d'orientation étiologique et de signes de gravité.

	Antibiotique	Posologie (mg/kg/j)	Voie d'administration
Enfant > 3 mois	céfotaxime ou ceftriaxone	200-300 70-100	4 perfusions 1 ou 2 injections intraveineuses
Adulte	amoxicilline ou céfotaxime ou ceftriaxone	200 200-300 70-100	4 à 6 perfusions 4 perfusions 1 ou 2 injections intraveineuses

Tableau 51.3. Traitement de première intention des méningites purulentes à examen direct négatif, selon l'orientation étiologique et/ou en présence de signes de gravité.

	Orientation étiologique	Adaptation thérapeutique	Posologie – modalités
Enfant	<i>N. meningitidis</i>	C3G*	40-60 mg/kg/j
	<i>S. pneumoniae</i>	C3G* + vancomycine	4 perfusions** ou perfusion continue (dose de charge 15 mg/kg)
	<i>H. influenzae</i>	C3G*	
Adulte	<i>S. pneumoniae</i>	préférence C3G*	40-60 mg/kg/j
	Si suspicion de PSDP et/ou signes de gravité	C3G* + vancomycine	4 perfusions** ou perfusion continue (dose de charge 15 mg/kg)
	<i>Listeria</i>	amoxicilline indispensable en association avec gentamicine ou cotrimoxazole	
	<i>N. meningitidis</i>	amoxicilline + C3G*	
Enfant et adulte	Absence d'orientation et présence de signes de gravité	amoxicilline + C3G* + vancomycine	

* C3G = céfotaxime ou ceftriaxone (voir tableau 53.2 pour les posologies)

** Perfusion > 60 min

► Éléments d'orientation étiologique

• Éléments anamnestiques d'orientation

- L'âge du patient : il conditionne la fréquence et la sensibilité des bactéries en cause (tableau 51.1).
- La saison : la prévalence du méningocoque est plus élevée l'hiver.
- Un éventuel contexte épidémique : il faut évoquer un méningocoque.
- Une vaccination préalable : chez un enfant vacciné contre *Haemophilus influenzae*, la probabilité d'infection à ce germe est très faible ; cependant, à long terme, il existe de nombreuses incertitudes sur les conséquences de cette vaccination (souches non capsulées, autres types capsulaires).

- Une antibiothérapie dans les mois précédents : elle constitue un facteur de risque d'infection invasive à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- Des antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie endonasale, otologique ou otoneurologique peuvent faire évoquer la responsabilité d'un pneumocoque.
- Un antécédent de méningite bactérienne (pneumocoque).
- Un alcoolisme chronique (pneumocoque).
- Une altération des moyens de défense : une asplénie (splénectomie, drépanocytose, etc.) est en faveur du pneumocoque ou plus rarement d'*Haemophilus influenzae*. Une immunodépression cellulaire (chimiothérapies immunosuppressives, corticothérapie, hémopathies malignes) est en faveur de *Listeria*, pneumocoque et bacilles à Gram négatif.

• Éléments cliniques d'orientation

Les symptômes suivants doivent être recherchés :

- une rhinorrhée (pneumocoque) ;
- une otorrhée purulente chronique, amenant à envisager d'autres germes plus rares (association de bacilles à Gram négatif et d'anaérobies) ;
- une otite, une sinusite, une pneumopathie, conduisant à évoquer un pneumocoque ou plus rarement *Haemophilus influenzae* (notamment avec un syndrome otite-conjonctivite) ;
- l'apparition brutale de la méningite (méningocoque, pneumocoque) ou plus progressive (*Listeria*) ;
- Un purpura extensif (méningocoque) ; un purpura est plus rare au cours des méningites à pneumocoque et *Haemophilus* ;
- un coma, des convulsions (pneumocoque).

• Éléments biologiques d'orientation

Dans le contexte d'un examen direct avec absence de germe, l'aspect du LCR et le résultat des analyses biochimiques et cytologiques sont importants :

- un liquide purulent, une hypercellularité à prédominance nette de polynucléaires, une hypoglycorachie nette (glycorachie/glycémie < 20 %) se rencontrent dans les méningites à pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus* ; d'autres bactéries sont plus rarement en cause (bacille à Gram négatif, staphylocoque) ;
- dans la listériose, les caractères du LCR sont très variables, avec un aspect clair ou trouble, l'absence d'hypoglycorachie franche, une hypercitosité modérée et une formule panachée.

► Profil microbiologique

Il n'existe pas de données concernant le profil microbiologique des méningites purulentes à examen direct négatif. Le raisonnement probabiliste est donc basé sur l'épidémiologie microbienne des méningites purulentes à bactéries identifiées, et sur l'estimation de la proportion de cas où l'examen direct est négatif pour chaque espèce bactérienne. L'évolution de la résistance aux β -lactamines doit être prise en compte dans le choix thérapeutique initial :

- pour *Streptococcus pneumoniae*, la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines est en augmentation régulière ;
- pour *Haemophilus influenzae* b, la production de β -lactamase concerne 50 % des souches qui restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération ;
- pour *Listeria monocytogenes*, la sensibilité aux pénicillines est constante mais cette espèce présente une résistance naturelle aux céphalosporines.

► Signes de gravité

La présence de signes de gravité initiaux est associée à un pronostic défavorable, en termes de mortalité et de séquelles :

- purpura fulminans ;
- coma (score de Glasgow < 8) ;

- PA systolique < 90 mmHg ;
- polypnée > 30/min ;
- trouble de la déglutition ;
- choc septique ;
- pathologie sous-jacente susceptible de se décompenser : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, insuffisance vasculaire cérébrale, diabète insulino-dépendant.

Tout signe de gravité impose une hospitalisation.

► Choix de l'antibiothérapie

L'administration par voie veineuse est obligatoire. Le principal critère d'orientation de l'antibiothérapie d'une méningite purulente à examen direct négatif est l'âge du malade.

• Chez l'enfant

En première approche, chez l'enfant, la probabilité d'un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et la place d'*Haemophilus influenzae*, dont près de la moitié sont sécrétors de β -lactamases, conduisent à proposer une céphalosporine de troisième génération (C3G), céfotaxime ou ceftriaxone utilisée en monothérapie ou en association.

La monothérapie est suffisante pour traiter une méningite à méningocoque. L'association d'un autre antibiotique à la C3G peut permettre :

- d'être plus active que la monothérapie, sur un PSDP dont la sensibilité aux C3G est aussi diminuée (CMI > 0,5 mg/L, pouvant aller jusqu'à 2 mg/L). En raison de ce risque, il est adjoint d'emblée à la C3G, la vancomycine en cas d'orientation en faveur d'un pneumocoque ;
- d'être plus active sur *Haemophilus influenzae*.

• Chez l'adulte

Chez l'adulte, la probabilité d'une listériose doit être prise en compte, d'autant qu'il est plus âgé. Son incidence est proche de celle des méningites à méningocoque et nettement plus faible que celle des méningites à pneumocoque, mais la proportion de pneumocoques résistants de haut niveau, responsables de méningite chez l'adulte, n'est plus aujourd'hui négligeable (10 %). Ainsi deux options sont possibles chez l'adulte :

- le choix de l'amoxicilline, reposant sur une longue expérience, permet de traiter une méningite à méningocoque, à *Listeria*, à pneumocoque de sensibilité normale ou intermédiaire à la pénicilline (CMI < 1 mg/L pour la pénicilline, CMI $\leq$ 0,25 mg/L pour l'amoxicilline) ;
- le choix de céfotaxime ou de ceftriaxone prend en compte méningocoque, pneumocoque, y compris les PSDP.

Dans de rares situations où la gravité du tableau et/ou la présence d'arguments d'orientation font soupçonner un pneumocoque résistant aux C3G, l'adjonction de vancomycine à la C3G pourrait être privilégiée.

Antibiothérapie après résultat positif de l'examen direct

► Diplocoques à Gram positif

Le choix de l'antibiotique dépend avant tout de la prévalence actuelle de la résistance. La prévalence annuelle des souches de PSDP constitue l'information la plus importante pour le choix de l'antibiothérapie initiale. L'attitude à proposer découle des points suivants (Wolff, 1996) :

- les méningites à pneumocoques sont des infections rares mais graves, en termes de mortalité et de séquelles. Le clinicien n'a donc pas droit à l'erreur dans le choix de l'antibiothérapie initiale et doit utiliser d'emblée une antibiothérapie ayant le maximum de chances d'être efficace ;
- le taux actuel de PSDP isolés du LCR n'est pas négligeable et risque d'augmenter dans les années qui viennent ;
- la prise en compte des facteurs de risque d'isolement d'un PSDP peut difficilement être le support de la stratégie initiale. Leur présence laisse présager l'isolement d'un PSDP mais leur absence ne peut l'exclure ;
- les souches de haut niveau de résistance aux céphalosporines sont encore peu fréquentes en France ;
- les modalités thérapeutiques autres que l'amoxicilline et les C3G sont complexes et font appel à des antibiotiques dont plusieurs sont normalement réservés aux infections nosocomiales. Elles ne doivent pas être utilisées chez l'adulte en première intention.

On peut donc proposer une C3G (céfotaxime : 200 mg/kg en 4 à 6 injections ou ceftriaxone 2 g $\times$ 2) associée à la vancomycine (40-60 mg/kg/j en 4 perfusions) comme traitement de première intention d'une méningite à pneumocoque chez l'adulte (Quagliarello, 1997).

► Diplocoques à Gram négatif

Des souches de méningocoque de moindre sensibilité à la pénicilline sont isolées depuis une dizaine d'années en Europe, aux USA et en Afrique du Sud. Ces souches ont des CMI > 0,1 mg/L mais habituellement < 1 mg/L. Le méningocoque est une bactérie strictement humaine qui ne survit pas dans l'environnement et dont le réservoir est le nasopharynx de l'homme. La guérison sans séquelle de la méningite cérébrospinale après traitement adapté est la règle (2 à 3 % de mortalité).

- Bacilles à Gram positif
ou examen direct négatif
mais avec des arguments cliniques
ou cytologiques en faveur d'une listériose

Le schéma habituellement recommandé utilise l'association d'amoxicilline et de gentamicine, du moins à la phase initiale souvent bactériémique des méningites à *Listeria*.

QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE EMPLOYER APRÈS UNE IDENTIFICATION BACTÉRIENNE ?

Méningites à pneumocoque

L'antibiothérapie des méningites à pneumocoque se heurte à deux principales difficultés :

- la virulence du germe, rendant compte de la fréquence des complications, de la létalité (10 % chez l'enfant, 30 % chez l'adulte) et des séquelles (20 à 30 %) ;
- la résistance croissante aux antibiotiques usuellement prescrits dans les méningites purulentes communautaires.

Les antibiotiques majeurs les plus actifs *in vitro* sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline sont céfotaxime, ceftriaxone, vancomycine, amoxicilline et imipénem. La détermination rapide de la CMI des β -lactamines sus-citées est indispensable afin d'ajuster au mieux le traitement.

Certaines situations sont associées à un risque élevé de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : jeune âge, β -lactamines dans les mois précédents, infection à VIH, autre immunodépression.

Les modalités de l'antibiothérapie dépendent des résultats des tests rapides de sensibilité et de l'évolution clinique :

- la souche possède une sensibilité normale (CMI < 0,125 mg/L) : utilisation de l'amoxicilline, à la posologie de 150-200 mg/kg/j ;
- la souche n'est pas normalement sensible à la pénicilline : dans ce cas, il est probablement utile de refaire une ponction lombaire entre la 36^e et la 48^e heure. Toutefois, contrairement à une culture toujours positive, la présence de bactéries à l'examen direct ne signifie pas obligatoirement un échec. Celui-ci peut être fortement suggéré par une décroissance insuffisante du nombre de polynucléaires et/ou la persistance d'une hypoglycorachie.

- Il s'agit d'une souche dont la concentration minimale inhibitrice de pénicilline G est supérieure à 0,1 mais inférieure à 1 mg/L

Il n'existe aucune donnée clinique permettant d'affirmer que l'amoxicilline à fortes doses (200-300 mg/kg/jour) serait moins efficace que la céfotaxime ou la ceftriaxone. Il est clair cependant que si la CMI des C3G est inférieure d'une ou deux dilutions, il sera plus aisé d'obtenir des concentrations méningées 10 fois supérieures à celle-ci.

- La concentration minimale inhibitrice de pénicilline G est supérieure ou égale à 1 mg/L (souches dites PSDP : sensibilité diminuée à la pénicilline)

Cette situation correspond à la majorité des échecs observés avec la pénicilline G, y compris administrée à forte dose (jusqu'à 24 millions d'UI). La littérature a rapporté

des cas d'échec concernant les C3G, il semble donc justifié de proposer pour les souches de PSDP, un traitement par céfotaxime (200-300 mg/kg/j) si la CMI de cet antibiotique ne dépasse pas 1 mg/L. La posologie de 300 mg/kg expose probablement à un risque de convulsions et se justifie au cas par cas, en fonction des concentrations méningées obtenues. Les problèmes thérapeutiques les plus complexes sont donc posés par les souches dont la CMI de C3G est supérieure à 1 mg/L. L'emploi de la vancomycine pour le traitement de seconde intention des méningites à PSDP pose un certain nombre de questions (mode d'administration optimum à évaluer, les corticoïdes semblent diminuer la diffusion méningée de la vancomycine).

La durée préconisée du traitement antibiotique d'une méningite à pneumocoque de sensibilité normale est de 10 à 14 jours.

Méningites à méningocoques

L'antibiothérapie des méningites à méningocoque ne pose guère de problèmes. L'amoxicilline et les C3G ont une efficacité comparable. L'amoxicilline est utilisée à la posologie de 150 à 200 mg/kg/j, le céfotaxime à 100 mg/kg/j et la ceftriaxone en dose quotidienne unique de 2 ou 4 g. Le chloramphénicol apparaît comme une alternative raisonnable en cas d'allergie grave aux β -lactamines. La durée de traitement est de 7 jours.

Méningites à *Listeria monocytogenes*

Le traitement de référence est constitué par la pénicilline G ou l'amoxicilline (200 mg/kg). Malgré une synergie *in vitro* et *in vivo*, la supériorité chez l'homme d'une association avec la gentamicine ou la nétilmicine n'est pas démontrée, mais il est usuel d'associer pendant les premiers jours un aminoside, compte tenu de la fréquence avec laquelle les hémocultures sont positives. Le cotrimoxazole représente une alternative intéressante en cas d'allergie aux β -lactamines. La durée du traitement est de 3 semaines (4 à 6 semaines parfois).

Méningites à *Staphylococcus aureus*

Dans le cas de staphylocoques méticilline sensibles, l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV sont recommandées. Il s'agit fréquemment de septicémies accompagnées, entre autres, de localisations cérébro-méningées. Un aminoside est habituellement associé pendant 5 à 7 jours. Les staphylocoques méticilline résistants sont rarement en cause dans les infections communautaires et nécessitent de fortes doses de vancomycine.

Méningites à *Haemophilus influenzae b*

Essentiellement rencontrées chez l'enfant, le traitement recommandé est actuellement à base de céfotaxime à 200 mg/kg/j en 3 à 4 injections quotidiennes ou de ceftriaxone à 100 mg/kg/j en une seule injection lente.

FAUT-IL EMPLOYER DES CORTICOÏDES DANS LE TRAITEMENT DES MÉNINGITES PURULENTES ?

Les glucocorticoïdes préviennent la réponse inflammatoire en réduisant la production de cytokines et les troubles hydrodynamiques qui s'ensuivent. L'effet protecteur des AINS est moins marqué que celui des stéroïdes, lesquels agissent à différentes étapes du réseau des médiateurs de l'inflammation. Parmi les stéroïdes, la dexaméthasone a fait preuve, dans les modèles expérimentaux, d'une plus grande efficacité que les autres stéroïdes tels que la méthylprednisolone, en raison probablement d'une activité intrinsèque plus importante et d'une meilleure pharmacocinétique neuroméningée (Thomas, 1996). Les méningites à *S. pneumoniae* et à *Haemophilus sp* requièrent la prescription de dexaméthasone, 10 mg toutes les 6 heures, pendant 48 heures, afin de réduire les séquelles neurologiques secondaires.

Limites de l'utilisation, inconvénients potentiels, effets indésirables

Les inconvénients potentiels sont surtout liés à une possible interférence de la corticothérapie sur l'efficacité du traitement antibiotique lui-même, par la réduction de l'inflammation méningée et de la pénétration des antibiotiques dans l'espace méningé. Chez l'homme recevant de la dexaméthasone au cours de méningite, les concentrations de ceftriaxone dans le LCR sont du même ordre que celles observées en l'absence de dexaméthasone. Il n'existe pas de données comparatives chez l'homme pour la pénétration de la vancomycine mais les concentrations semblent également être du même ordre.

Par ailleurs, les anti-inflammatoires pourraient aggraver la dissémination de l'infection et/ou favoriser l'apparition d'infections secondaires. Cependant, la durée brève de la corticothérapie (48 heures) telle qu'elle est employée dans cette indication est peu susceptible de majorer ce risque. De même, les effets indésirables de la corticothérapie (digestifs et métaboliques) ne sont pas une préoccupation réelle dans ce contexte.

Enfin, les corticoïdes peuvent interférer avec le traitement et la surveillance de l'évolution, par l'amélioration symptomatique rapide qu'ils peuvent entraîner. Ils peuvent également favoriser la survenue de rechutes fébriles à leur arrêt. Cette interférence est particulièrement à craindre dans le cas des méningites non documentées, en risquant d'entraîner des retards, voire des erreurs de diagnostic.

Effet sur les séquelles neurosensorielles

Les séquelles paraissent d'autant plus fréquentes que l'état initial des patients est plus grave et que l'infection est bactériémique ou due à *Haemophilus* ou à un pneumocoque. Les résultats d'études sont difficiles à analyser ensemble en raison de différences concernant les antibiotiques administrés, le moment d'administration de la dexaméthasone par rapport à l'administration d'antibiotiques et la durée du suivi.

Il n'existe pas d'essai clinique étudiant spécifiquement l'effet des corticoïdes sur les séquelles auditives associées aux méningites à méningocoque.

L'ensemble des résultats d'études concorde pour montrer que les corticoïdes apportent un bénéfice en termes de séquelles auditives chez l'enfant et ce quel que soit le germe considéré, bien que la démonstration porte essentiellement sur les infections à *Haemophilus* (Jacqz Aigrain, 1996).

En pratique, que peut-on recommander à l'heure actuelle ?

Chez l'enfant, la corticothérapie précoce, brève, est utile dans les méningites à *Haemophilus* où elle réduit le nombre des séquelles auditives et neurologiques. Dans les méningites à pneumocoque, la démonstration de l'efficacité est moins bien étayée. Au cours des méningites à méningocoque, l'intérêt de la corticothérapie n'est pas évident : les données manquent ici pour prouver l'efficacité de la corticothérapie, d'autant que les séquelles sont rares. En cas de méningite non documentée, la prudence recommande de s'abstenir en raison des interférences possibles avec le diagnostic et l'évolution.

Chez l'adulte, les études doivent être complétées avant que des recommandations puissent être formulées.

Lorsque la corticothérapie est utilisée, celle-ci doit être précoce et brève. Il paraît souhaitable de l'administrer quelques minutes avant la première dose d'antibiotiques ; cette recommandation découle des données expérimentales, mais n'a pas été confirmée clairement par les études cliniques. Le produit utilisé chez l'enfant est la dexaméthasone, administrée à la dose de 0,6 mg/kg/j et en trois ou quatre fois. Il paraît possible de limiter à 48 heures la durée du traitement qui ne doit cependant pas être réduite davantage.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Vaccination

► Vaccination antiméningococcique

On dispose en France de deux principes vaccinaux différents : les vaccins méningococciques polysidiques (non conjugués), et les vaccins méningococciques polysidiques C conjugués :

- vaccin tétravalent A/C/Y/W 135 (*Menomune*, *Mencevax*). Vaccin réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination amarile ;
- vaccin antiméningococcique A + C ;
- vaccin antiméningococcique C conjugué (*Meningitec* ou *Meninvact*, *Menjugate*, *Neisvac*).

Il n'existe pas encore de vaccin contre les méningocoques du séro groupe B car les méningites correspondantes sont moins immunogènes, rendant la mise au point d'un vaccin plus difficile.

La vaccination est recommandée dès le séro groupe connu : groupe A, C, Y ou W135, le plus rapidement possible et dans un délai de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie.

Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts suivants :

- les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade ;
- les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact.

► Vaccination anti-*Haemophilus influenzae* type b

Le vaccin s'administre par voie IM ou sous-cutanée profonde, dès l'âge de 2 mois, conjointement au DTC-polio.

Antibioprophylaxie des cas contacts

► Antibioprophylaxie de la méningite à méningocoque

En France, la déclaration à la DDASS est obligatoire dès l'isolement. La prophylaxie concerne les sujets contacts (vivant sous le même toit dans les dix jours précédant l'hospitalisation), le patient à l'issue du traitement curatif et les soignants exposés à une contamination aérienne. Elle est étendue à l'ensemble d'une classe si plusieurs cas surviennent dans la même classe et à l'ensemble de l'établissement si trois cas ou plus apparaissent dans des classes différentes dans un délai inférieur à un mois. Les contacts occasionnels ne sont pas concernés. Ces mesures doivent être prises dans les 8 jours suivant le diagnostic.

La chimioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais (24 à 48 heures). Elle est inutile au-delà de 10 jours après le contact. Le contact direct avec les sécrétions oropharyngées d'un sujet infecté est l'élément indispensable à la transmission du méningocoque.

L'antibioprophylaxie comporte en première intention la rifampicine *per os* pendant 2 jours :

- 600 mg deux fois par jour pour l'adulte ;
- 10 mg/kg deux fois par jour pour l'enfant d'un mois à 15 ans ;
- 5 mg/kg deux fois par jour pour l'enfant de moins d'un mois.

En cas de contre-indication (grossesse, maladie hépatique sévère, porphyries, etc.), la spiramycine est utilisée *per os* pendant 5 jours, à 3 MUI deux fois par jour pour l'adulte et 75 000 UI/kg deux fois par jour pour l'enfant.

► Antibioprophylaxie de la méningite à *Haemophilus influenzae*

Elle consiste en l'administration de 20 à 40 mg/kg/j de rifampicine pendant 4 jours, sans dépasser 600 mg/j. La prophylaxie s'adresse aux sujets contacts et est applicable dès l'âge de 1 mois.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Les schémas et adaptations posologiques, les contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses sont traités dans le chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

CE QU'IL FAUT RETENIR

Méningites bactériennes communautaires : indications générales

- Au cours des méningites bactériennes, l'âge détermine autant l'incidence que la nature des bactéries en cause. Toutes bactéries confondues, les éléments de mauvais pronostic sont : un âge inférieur à un mois ou supérieur à 45 ans, des troubles de la conscience au moment du diagnostic et les formes fulminantes.
- L'hospitalisation et la voie parentérale sont indispensables, et l'admission en unité de soins intensifs est nécessaire s'il existe des troubles de la conscience, une défaillance respiratoire, un choc ou un purpura extensif.
- Seul l'examen du LCR permet d'affirmer le diagnostic de méningite : retarder ou récuser cet examen expose au retard diagnostique et thérapeutique, source d'échec.
- Une ponction lombaire de contrôle est réalisée au bout de 48 heures dans les méningites où aucun germe n'a pu être isolé, si aucune amélioration clinique n'est apparente ou en cas de pneumocoque résistant à la pénicilline pour vérifier l'efficacité du traitement.
- La corticothérapie n'est pas indiquée systématiquement chez l'adulte. Cependant, elle est à considérer dans les formes comateuses liées au pneumocoque (dexaméthasone, 8 mg 4 fois par jour pendant 2 jours). L'utilisation chez l'enfant, notamment dans les méningites à *Haemophilus influenzae*, semble diminuer le taux de séquelles sensorielles.

Stratégie thérapeutique

Éléments du choix de l'antibiothérapie empirique

- L'antibiothérapie est débutée avant tout prélèvement en cas de purpura extensif : 2 g IV.
- Le traitement des méningites repose sur une antibiothérapie à fortes doses afin d'obtenir des concentrations actives (> 10 fois la concentration minimale inhibitrice) au niveau du LCR.

- La précocité du traitement est le meilleur élément pronostique.
- L'antibiothérapie de première intention dépend de la présence ou non de germes à l'examen direct, d'éléments d'orientation étiologique vers un germe donné, de facteurs de risque de pneumocoques résistants à la pénicilline.

Traitement antibiotique

- Le traitement de référence des méningites à *Listeria* comporte l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j) durant 2 à 3 semaines, en association pendant 3 à 5 jours avec la gentamicine.
- Les méningites à *Streptococcus pneumoniae* devraient être traitées en première intention par le céfotaxime (200 mg/kg/j) ou la ceftriaxone (2 g toutes les 12 heures) associé à la vancomycine. Après obtention de la CMI, si la souche a une sensibilité normale (CMI < 0,125 mg/L), il faut revenir à l'amoxicilline (150-200 mg/kg/j). Pour les souches plus résistantes, les céphalosporines doivent être continuées seules si leur CMI n'est pas > à 1 mg/L. Pour les autres cas, le traitement n'est pas standardisé, l'association céphalosporine de troisième génération et vancomycine semble efficace.
- Dans les méningites à *Haemophilus influenzae* b, le traitement recommandé est actuellement le céfotaxime à 200 mg/kg/j en 3 à 4 injections quotidiennes ou la ceftriaxone à 100 mg/kg/j en une seule injection lente.

Traitement préventif

- Il est représenté par la vaccination antiméningococcique et la vaccination anti-*Haemophilus influenzae* type b.
- L'antibioprophylaxie de la méningite à pneumocoque comporte en première intention la rifampicine per os pendant 2 jours avec 600 mg deux fois par jour pour l'adulte, 10 mg/kg deux fois par jour pour l'enfant d'un mois à 12 ans et 5 mg/kg deux fois par jour pour l'enfant de moins d'un mois. Elle est à réserver à l'entourage du malade.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Méningite. M^{me} M., 50 ans, est admise aux urgences de l'hôpital. Elle présente une fièvre à 39,5 °C avec des vomissements et des céphalées. Le médecin réalise une ponction lombaire et récupère un liquide clair qu'il transmet au laboratoire de bactériologie pour identification. La cellularité est anormale (250 éléments/mm³) avec prédominance de lymphocytes et l'examen direct met en évidence un bacille à Gram positif.

QUESTIONS

1. Parmi les germes suivants et en tenant compte des différents éléments énoncés, vers quel germe peut-on s'orienter dans le cas de M^{me} M. ?

- a) *Streptococcus pneumoniae*.
- b) *Neisseria meningitidis*.
- c) *Listeria monocytogenes*.
- d) *Haemophilus influenzae*.

2. Quel(s) traitement(s) peu(ven)t être utilisé(s) ?

- a) La pénicilline G en monothérapie.
- b) L'association amoxicilline-gentamicine.
- c) La vancomycine en monothérapie.
- d) L'association pénicilline-gentamicine.
- e) La ceftriaxone en monothérapie.

3. Me M. est allergique aux β-lactamines, quel nouveau traitement peut être employé ?

- a) Chloramphénicol.
- b) Ampicilline.
- c) Cotrimoxazole.

4. Quelle est la durée possible de traitement ?

- a) 5 jours.
- b) 10 jours.
- c) 3 semaines.
- d) 6 semaines.

RÉPONSES

1. c)

c) Seule, *Listeria monocytogenes* est un bacille à Gram positif.

- a) *Streptococcus pneumoniae* est un cocci à Gram positif.
- b) *Neisseria meningitidis* est un cocci à Gram négatif.
- d) *Haemophilus influenzae* est un bacille à Gram négatif.

2. b), d)

b), d) Le traitement classique associe la pénicilline G ou l'amoxicilline (200 mg/kg) en association avec un aminoside (gentamicine ou nétilmicine).

c) La vancomycine n'a d'intérêt que dans les méningites à staphylocoque. *Listeria monocytogenes* présente une résistance naturelle aux céphalosporines.

3. a), c)

b) L'ampicilline ne peut être utilisée en raison de l'allergie aux β-lactamines chez M^{me} M.

c) Le cotrimoxazole présente une efficacité démontrée dans les méningites à *Listeria monocytogenes*. Le sulfaméthoxazole pénètre bien dans les méninges et le triméthoprime diffuse bien dans le LCR quel que soit le degré d'inflammation méningée.

a) Le chloramphénicol peut être utilisé en cas de résistance à l'amoxicilline ou ampicilline ou en cas d'allergie à ces derniers.

4. c), d)

En moyenne, le traitement doit durer 3 semaines mais peut s'étendre jusqu'à 4, voire 6 semaines.

Cas n° 2. Méningite à pneumocoque.

L'enfant B., 13 ans, est amené d'urgence à l'hôpital, sa mère ayant constaté des troubles de la conscience et un état fiévreux. À l'auscultation, l'enfant présente une fièvre à 39,2 °C avec frissons, des troubles respiratoires, une raideur méningée, des céphalées et des vomissements à répétition.

Une ponction lombaire est pratiquée et révèle un liquide purulent, une quantité anormale de cellules avec prédominance de polynucléaires et une hypoglycorachie. L'examen direct met en évidence un *Streptococcus pneumoniae*. Une antibiothérapie est immédiatement mise en place.

QUESTIONS

1. Parmi les antibiothérapies suivantes, la(es)quelle(s) est (sont) recommandée(s) ?

- a) Céfotaxime IV (200 mg/kg/j).
- b) Amoxicilline IV (150 à 200 mg/kg/j).
- c) Pénicilline G IV (250 000 U/kg/j).
- d) Céfotaxime IV (200 mg/kg/j) + vancomycine (40 à 60 mg/kg/j).

L'antibiogramme est pratiqué et indique qu'il s'agit d'une souche de CMI de la pénicilline G de 0,4 mg/L.

2. Parmi les propositions suivantes, quelle(s) antibiothérapie(s) peu(ven)t alors être prescrite(s)?

- a) Céfotaxime IV (200 mg/kg/j).
- b) Amoxicilline IV (150 à 200 mg/kg/j).
- c) Ceftriaxone (2 g $\times$ 2/j).
- d) Céfotaxime IV (200 mg/kg/j) + vancomycine (40 à 60 mg/kg/j).

3. Quelle doit être la durée de l'antibiothérapie mise en place?

- a) 1 jour.
- b) 3 à 5 jours.
- c) 10 à 14 jours.
- d) 25 à 30 jours.

RÉPONSES**1. d)**

Avant détermination de la CMI, les méningites à *S. pneumoniae* doivent être traitées en première intention par l'association d'une céphalosporine (céfotaxime IV 200 mg/kg/j ou ceftriaxone IV 2 g $\times$ 2/j) à la vancomycine (40 à 60 mg/kg/j). L'amoxicilline ne doit pas être utilisée tant que la CMI du germe n'a pas été déterminée et qu'une PSDP n'a pas été écartée.

La pénicilline G, même administrée à fortes doses, est le plus souvent inefficace, en particulier si la CMI est supérieure à 1 mg/L.

2. a), c)

Après obtention de la CMI, l'amoxicilline peut être prescrite si la souche présente une sensibilité normale (CMI < 0,125 mg/L). Pour les souches de CMI comprise entre 0,125 et 1 mg/L, une céphalosporine peut être prescrite seule par voie IV (céfotaxime ou ceftriaxone). En cas de CMI supérieure à 1 mg/L, l'association céphalosporine + vancomycine par voie IV semble être préférable.

3. c)

Voir paragraphe « Quelle antibiothérapie employer après une identification bactérienne ? ».

Cas n° 3. Méningite à méningocoque.

Cinq cas de méningite à méningocoque se sont déclarés sur une période de 15 jours dans des classes différentes d'un même établissement scolaire.

QUESTIONS**1. Quelle attitude préventive doit être envisagée?**

- a) Déclaration à la DDASS.

- b) Antibiotrophylaxie limitée aux sujets contacts (vivant sous le même toit dans les 10 jours précédant l'hospitalisation).

- c) Antibiotrophylaxie limitée à l'ensemble des enfants des classes concernées.

- d) Antibiotrophylaxie aux sujets contacts et à l'ensemble de l'établissement concerné.

2. Quelle antibiotrophylaxie doit être mise en place?

- a) Rifampicine *per os* à raison de 600 mg deux fois par jour quel que soit l'âge.

- b) Rifampicine IV à raison de 600 mg deux fois par jour chez l'adulte.

- c) Rifampicine *per os* à raison de 600 mg deux fois par jour chez l'adulte.

- d) Rifampicine *per os* à raison de 10 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant de moins de 10 ans.

- e) Spiramycine *per os* à raison de 3 MUI chez l'adulte et 75 000 UI/kg chez l'enfant, deux fois par jour en cas de contre-indication de la rifampicine.

3. Quelle doit être la durée de l'antibiotrophylaxie pratiquée?

- a) Rifampicine 2 jours.

- b) Rifampicine : 5 jours.

- c) Rifampicine : 10 jours.

- d) Spiramycine : 2 jours.

- e) Spiramycine : 5 jours.

RÉPONSES**1. a), d)**

En France, la déclaration des cas de méningites à méningocoque est obligatoire dès l'isolement. L'antibiotrophylaxie concerne les sujets contacts et doit être étendue à l'ensemble d'une classe si plusieurs cas surviennent dans la même classe et à l'ensemble de l'établissement si 3 cas ou plus apparaissent dans des classes différentes dans un délai inférieur à 1 mois.

2. c), e)

La rifampicine doit être utilisée en première intention dans l'antibiotrophylaxie de la méningite à méningocoque. Elle doit être utilisée *per os* à raison de :

- adulte : 600 mg $\times$ 2/jour ;
- enfant entre 1 mois et 12 ans : 10 mg/kg $\times$ 2/jour ;
- enfant de moins d'1 mois : 5 mg/kg $\times$ 2/jour.

Elle peut être remplacée par la spiramycine en cas de contre-indication de la rifampicine (grossesse, maladie hépatique sévère, porphyrie, etc.).

3. a), e)

Voir paragraphe « Quelle antibiothérapie employer après une identification bactérienne ? ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BOUCHER J., GUYOT C., DABERNAT H., MAIRE D., GENOT I., LIVARTOWSKI A. — Épidémiologie des infections à *Haemophilus influenzae b* dans deux départements français. *BEH*, 1992, 1-2.
- CIRCULAIRE n°DGS/SC/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
- COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES. — Guide de traitement Le Popi. Neuvième édition, 2007.
- DE SAINT-MARTIN L., NASSIF X. — Physiopathologie des méningites bactériennes aiguës purulentes. *Med. Therap.*, 1995, 5, 527-532.
- DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS. — Guide des vaccinations : le calendrier vaccinal. INPES, 2006.
- DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, Comité technique des vaccinations. — Guide des vaccinations : la vaccination contre les infections invasives à méningocoque. INPES, 2006.
- DURAND M.L., CALDERWOOD S.B., WEBER D.J., MILLER S.I., SOUTHWICK F.S., CAVINESS V.S., SWARTZ M.N. — Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 21-28.
- FITCH M.T., VAN DE BEEK D. — Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007, 3, 191-200.
- HEIBER J.P., NELSON J.D. — A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N. Engl. J. Med.* 1977, 297, 410-413.
- HOEN B., VIEL J.F., GÉRARD A., DUREUX J.B., CANTON P. — Mortality in pneumococcal meningitis : a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur. J. Med.* 1993, 2, 28-32.
- HUMBERT G., LEROY A., NAIR S.R., CHERUBIN C.E. — Concentration of cefotaxime and the desacetyl metabolite in serum and in patients with meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984, 13, 487-494.
- JACQZ AIGRAIN E., GUILLONNEAU M. — Place des corticoïdes dans les méningites purulentes de l'enfant. *Méd. Mal. Infect.* 1996, 26, 1111-1118.
- MICHARD D., LÉPOUTRE A. — Méningites à méningocoque et méningococcémies en 1991. *BEH*, 1993, 55-56.
- NOLAN C.M., CHALUB E.B., NASH D.G., YAMAUCHI T. — Treatment of bacterial meningitis with intravenous amoxicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 29, 171-175.
- QUAGLIARELLO V.J., SCHELD W.M. — Treatment of bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336 (10), 708-716.
- REDFIELD D., UNDERMAN A., NORMAN D., OVERTURF G.D. — Cerebrospinal fluid penetration of vancomycin in bacterial meningitis. In : J.D. Nelson, C. Grassi (eds.). *Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 1, American Society for Microbiology, 1980, Washington DC, 638-640.
- SCHLECH W.F. — The epidemiology of bacterial meningitis. *Antibiot. Chemother.*, 1992, 45, 5-17.
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION. — *Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves*. Conférence d'experts, 2004.
- SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF). — Neuvième conférence de consensus. Les méningites purulentes communautaires. Saint-Étienne, 7 février 1996. *Méd. Mal. Infect.*, 1996, 26, 952-973.
- THOMAS R., LE TULZO Y., BELLISANT E. — Place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes chez l'adulte. *Méd. Mal. Infect.* 1996, 26, 1119-1124.
- THRUPP L.D., LEEDOM J.M., IVLER D., WEHRLE P.F., PORTNOY B., MATHIES A.M. — Ampicillin levels in the cerebrospinal fluid during treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1965, 5, 206-213.
- WOLFF M. — Traitement antibiotique des méningites purulentes de l'adulte. *Méd. Mal. Infect.* 1996, 26, 1094-1101.

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	1030
Physiopathologie	1030
Médiastinites	1030
Infections de l'étage abdominal sus-mésocolique	1030
Infections de l'étage sous-mésocolique	1030
Péritonites	1031
Traumatismes	1031
Stratégie thérapeutique	1032
Antibioprophylaxie	1032
Antibiothérapie curative	1032
Flore microbienne rencontrée au niveau du site et caractère de l'infection	1032
Quels antibiotiques pour quels germes ?	1032
Prise en charge du patient	1032
Symptomatologie clinique et paraclinique en fonction du terrain	1032
Traitements autres qu'antibiotiques	1033
Préparation du malade	1033
Gestes opératoires	1034
Suivi postopératoire	1034
Traitement anti-infectieux	1034
Protocole utilisé : modalités d'administration	1034
Optimisation thérapeutique	1036
Voie et mode d'administration	1036
Association d'antibiotiques	1036
Antibioprophylaxie	1037
Prévention de l'iatropathologie	1037
CE QU'IL FAUT RETENIR	1037
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1038
Références bibliographiques	1040

52

Traitement des infections digestives (à l'exception de l'ulcère à *Helicobacter pylori* et des diarrhées infectieuses)

Chapitre révisé pour cette édition par :

Jean-Philippe Steinmetz
*Praticien hospitalier,
service de chirurgie digestive,
hôpital de Clamecy,
France*

Chapitre initialement rédigé par :

Marie-Odile Decroix[†]
*Maître de conférences,
pharmacie clinique,
faculté de pharmacie,
Paris-V, France*

Jean-Philippe Steinmetz
*Praticien hospitalier,
service de chirurgie digestive,
hôpital de Clamecy,
France*

Nous remercions

Matthieu Roustit
*Interne en pharmacie,
CHU de Grenoble,
pour la relecture de ce chapitre*

INTRODUCTION

Les infections digestives représentent une entité très disparate de pathologies diverses et de gravité variable, selon, d'une part, l'organe infecté ou infectant en cause, et d'autre part son mode de survenue. On comprendra ainsi la différence qu'il peut y avoir entre un ulcère duodénal récidivant avec présence de *Helicobacter pylori* et une péritonite stercorale chez une personne âgée compromettant rapidement le pronostic vital.

Dans ce chapitre, les infections digestives chirurgicales seront plus particulièrement décrites. Les pathologies infectieuses médicales spécifiques, telles que l'ulcère gastro-duodénal et l'ensemble des diarrhées infectieuses, sont traitées dans d'autres chapitres.

Par ailleurs, il ne sera abordé que les infections bactériennes et les candidoses fréquentes (et souvent méconnues), en excluant les infections virales ou parasitaires.

PHYSIOPATHOLOGIE

Il convient de distinguer les candidoses digestives qui peuvent siéger tout le long du tractus digestif, souvent méconnues chez le sujet âgé. Si elles sont fréquentes et bien connues sous le nom de « muguet » quand elles affectent la sphère buccale, elles peuvent revêtir des formes graves chez des patients fragiles, en réanimation et/ou sous antibiothérapie.

Il est plus simple de situer les lésions digestives de manière topographique, étage par étage, d'une extrémité à l'autre du tube digestif.

La figure 52.1. rend compte de la diversité possible des infections digestives médicales ou chirurgicales.

Médiastinites

Il s'agit d'un ensemencement septique grave du médiastin par des lésions heureusement rares, en rapport avec une perforation de l'œsophage thoracique soit sur des anomalies congénitales (diverticules), soit lors de perforations traumatiques (corps étrangers déglutis, plaies) ou encore postopératoires (lâchage d'anastomose).

Infections de l'étage abdominal sus-mésocolique

► Niveau gastro-duodénal

Il s'agit d'une complication évolutive des ulcères gastro-duodénaux à savoir la perforation d'un ulcère le plus souvent pylorique, soit colmaté rapidement par les organes de voisinage (ulcère perforé bouché), soit en communication avec la grande cavité péritonéale aboutissant rapidement à une péritonite. Les perforations des cancers gastriques sont également en cause.

► Niveau hépto-bilio-pancréatique

• Foie

Cela peut être un abcès ou une périhépatite à *Chlamydiae trachomatis* (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis) pouvant imposer pour une cholécystite aiguë un acte chirurgical en plus du traitement médicamenteux.

• Bile

L'infection se traduit par :

- une cholécystite aiguë qui est une inflammation de la vésicule sur un obstacle le plus souvent lithiasique ;
- une angiocholite consécutive à un obstacle, à l'écoulement de la bile au niveau de l'extrémité inférieure de la voie biliaire principale en rapport le plus souvent avec une lithiasie, un cancer du carrefour bilio-pancréatique ou encore un obstacle parasitaire (douve, ascaris) ou un obstacle crurorique (hémobilie traumatique, par exemple).

Dans tous les cas, le traitement antibiotique est un appoint au geste chirurgical ou instrumental de levée d'obstacle.

• Pancréas

L'infection se manifeste par :

- un kyste ou pseudo-kyste pancréatique infecté,
- une traînée de nécrose que l'on retrouve dans les pancréatites nécrotico-hémorragiques graves par ensemencement des foyers de nécrose par des germes coliques voisins.

Infections de l'étage sous-mésocolique

► Intestin grêle

L'infection peut se présenter de la façon suivante :

- toute occlusion mécanique (tumeurs, hernies étranglées, invaginations intestinales aiguës, etc.) ou toute souffrance ischémique prolongée de l'intestin grêle (infarctus mésentérique par embolie ou thrombose aiguë de l'artère mésentérique supérieure vascularisant l'ensemble de l'intestin grêle) peut entraîner au terme de son évolution des complications septiques ;
- infection d'un diverticule de Meckel avec une symptomatologie identique à une appendicite aiguë, le diagnostic aboutissant à l'exérèse du diverticule ;
- complications septiques (fistules) survenant lors de la maladie de Crohn.

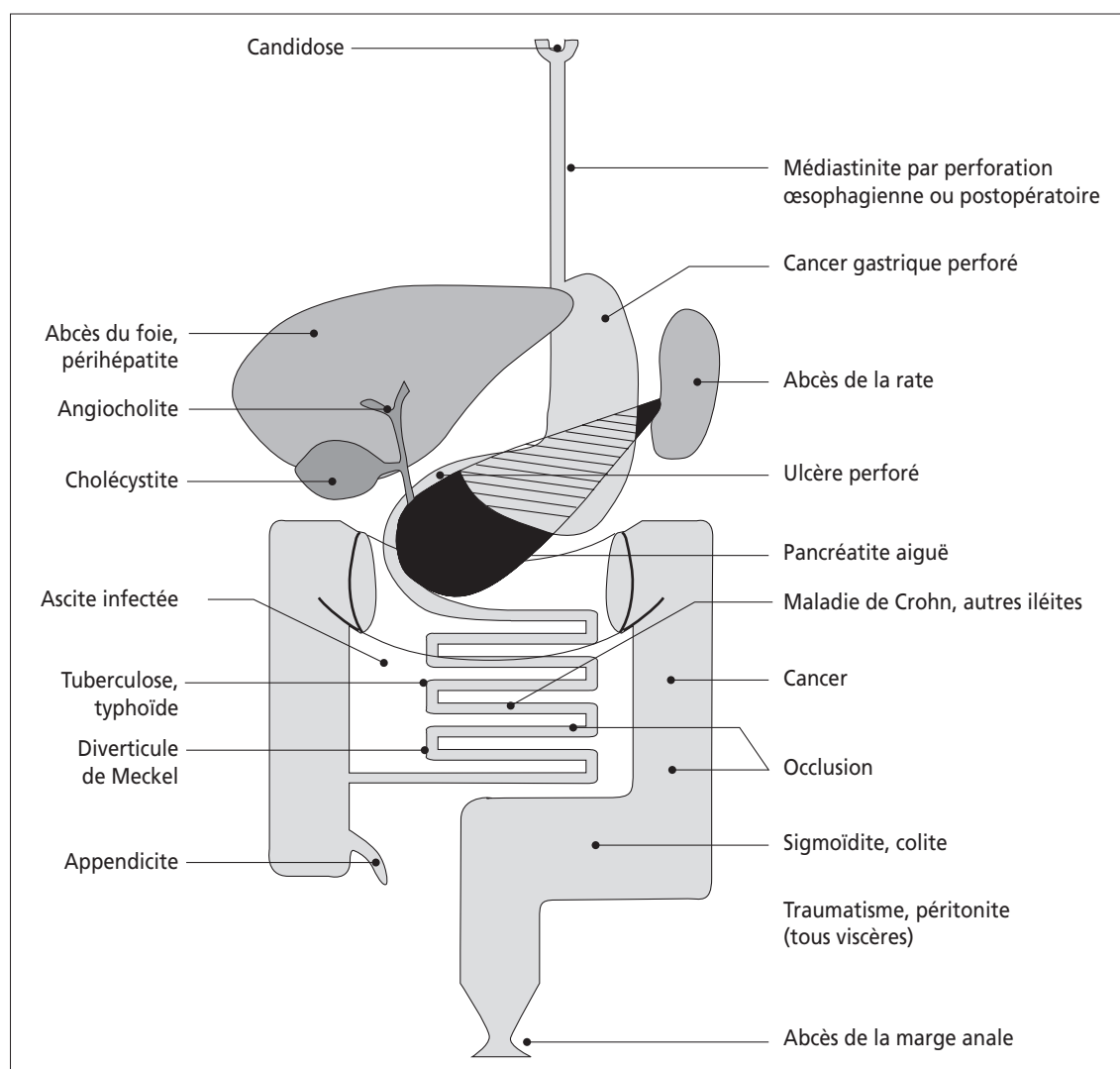
► Appendicite aiguë

Elle peut être de gravité variable suivant l'évolution et le terrain sur lequel elle se présente : appendicite catarrhale simple, phlegmoneuse, perforée avec un stercolyte bouchant la lumière appendiculaire et empêchant le drainage vers le cæcum ou encore abcès périappendiculaire avec plastron, voire péritonite localisée ou généralisée.

► Gros intestin (côlon, rectum)

Sigmoïdite diverticulaire : il s'agit au départ de l'inflammation, puis de l'infection d'un diverticule sigmoïdien, véritable sacculé herniaire dû à l'hyperpression intraluminaire de ce segment colique, avec formation de microabcès dans le méso-sigmoïde.

52. Traitement des infections digestives (à l'exception de l'ulcère à *Helicobacter pylori* et des diarrhées infectieuses)



La figure 52.1. Les infections digestives ou chirurgicales possibles.

Il existe plusieurs expressions cliniques là aussi entre le stade de début, qui reste accessible au traitement médical (diète et antibiothérapie) et la péritonite.

Son expression clinique est classiquement décrite comme une « appendicite à gauche ».

Péritonites

On distingue :

- les péritonites primitives dites encore primaires ou spontanées ou idiopathiques relativement rares (1 à 2 %) à Gram négatif ou à *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant ;
- les péritonites secondaires :
 - à un foyer infectieux intra-abdominal (ulcère perforé, appendicite, sigmoïdite perforée, etc.),

- à un traumatisme ouvert ou fermé d'un organe digestif ou du péritoine,
- à une complication chirurgicale (désunion anastomotique), une perforation instrumentale (coloscopie) ou une contamination per- ou postopératoire.

Traumatismes

Ils représentent une entité à part de source potentielle d'infection digestive.

Il peut s'agir de traumatismes ouverts ou fermés, touchant un ou plusieurs viscères digestifs creux.

- Le traumatisme peut être ouvert : pénétration d'un objet quelconque (couteau, balle, etc.) avec le danger d'ensemencement à partir de germes extérieurs à l'organisme (ne pas oublier le tétanos).

- Le traumatisme peut être fermé : contusion le plus souvent par décélération avec nécrose pariétale intestinale secondaire aboutissant à la péritonite.

L'exemple le plus fréquent est la rupture du jéjunum au niveau de l'angle de Treitz lors d'un accident de voiture avec choc frontal et port d'une ceinture de sécurité.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

En pratique chirurgicale, la prise en charge des infections digestives se présente sous deux modalités très différentes : l'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie curative.

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Elle a pour but de prévenir les infections potentielles sur des actes chirurgicaux programmés. Il s'agit alors d'une antibioprophylaxie dite de sécurité couvrant à la fois les possibles effractions d'un segment du tube digestif et aussi les fautes septiques peropératoires mettant en cause des germes extérieurs (tableau 52.1).

ANTIBIOTHÉRAPIE CURATIVE

Dans ce cas, ce sont les infections avérées où l'antibiothérapie est à visée curative. Les germes pathogènes sont d'autant plus nombreux que l'on se rapproche de l'extrémité distale du tube digestif (10^{12} bactéries/g dans le côlon gauche).

Il s'agit alors d'adapter en qualité et en quantité, le traitement à l'infection en cause.

FLORE MICROBIENNE RENCONTRÉE AU NIVEAU DU SITE ET CARACTÈRE DE L'INFECTION

La flore microbienne évolue en fonction du site sus- ou sous-mésocolique et du caractère de l'infection communautaire ou nosocomiale :

- étage sus-mésocolique :
 - bactéries aérobies : *Escherichia coli*, streptocoque, staphylocoque,
 - bactéries anaérobies : rares,
 - candidas (sur les pourtours d'un ulcère);
- étage sous-mésocolique :
 - bacilles à Gram négatif (klebsielle, etc.),
 - bactéries à Gram positif (streptocoque, etc.).

Par définition, l'antibioprophylaxie ne concerne que les classes I et II. Les classes III et IV relèvent plutôt d'une antibiothérapie curative. Néanmoins, lorsque l'on agit précocement (ex : plaies pénétrantes de membres < 4 heures), ce traitement curatif précoce s'apparente alors à une prophylaxie.

En résumé, au fur et à mesure que l'on approche de l'extrémité distale du tube digestif, les bactéries à Gram négatif de même que les anaérobies (*Bacteroides*, etc.) sont de plus en plus nombreux.

Les germes retrouvés dans une péritonite secondaire sont présentés dans le tableau 52.2.

Dans l'escalade de cette gravité, il faut mentionner les infections nosocomiales avec identification en plus des germes cités, du pyocyanique, des bacilles à Gram négatif, des *Candida* et autres levures.

QUELS ANTIBIOTIQUES POUR QUELS GERMES ?

Les différents antibiotiques utilisés dans les infections digestives (communautaires et nosocomiales) appartiennent aux classes suivantes :

- les β -lactamines (pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs des β -lactamases, céphalosporines de 3^e génération, monobactames et carbapénèmes);
- les aminosides;
- les fluoroquinolones de 2^e génération;
- les imidazolés (métronidazole);
- la tigécycline.

Aucune description de ces antibiotiques ne sera faite dans ce chapitre (voir chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques »).

PRISE EN CHARGE DU PATIENT

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET PARACLINIQUE EN FONCTION DU TERRAIN

Le tableau sémiologique complet d'un syndrome infectieux n'est pas toujours présent : douleurs, fièvre, bactériémie (frissons), signes inflammatoires, examens paracliniques : augmentation de la leucocytose à polynucléophiles et augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive.

Le tableau clinique est parfois tronqué notamment chez : le diabétique, l'immunodéprimé, la personne âgée (exemple de la péritonite « asthénique » où la gravité de la péritonite contraste avec le peu de signes cliniques), le patient en réanimation sous alimentation parentérale exclusive risquant de faire une cholestyite alithiasique.

Ceci montre l'intérêt des examens cliniques répétés, des investigations paracliniques à la recherche d'une lésion infectée profonde (échographie, scanner, etc.), des hémocultures et des fenêtres thérapeutiques antibiotiques.

Parfois, le tableau est masqué par des thérapeutiques intempestives telles que des antalgiques majeurs administrés sans diagnostic, une antibiothérapie aveugle ou d'autres traitements symptomatiques.

52. Traitement des infections digestives (à l'exception de l'ulcère à *Helicobacter pylori* et des diarrhées infectieuses)

Tableau 52.1. Classification des interventions chirurgicales en fonction de leur risque infectieux (classification Altemeier).

Classes	Définitions	Taux d'infection Sans ou avec antibioprophylaxie	
		Sans	Avec
Propre I	Pas de traumatisme Pas d'ouverture des viscères creux Pas de rupture d'asepsie Pas d'inflammation constatée dans le site opératoire	1 à 2 % (6 %)	0
Propre Contaminée II	Ouverture d'un viscère creux avec contamination minime Rupture minime d'asepsie	10 à 20 %	7 %
Contaminée III,	Plaie traumatique datant de moins de 4 heures Contamination importante avec le contenu intestinal Rupture d'asepsie	20 à 25 %	10 à 15 %
Sale ou infectée IV	Inflammation Pus Plaie traumatique datant de plus de 4 heures et/ou avec tissus dévitalisés ou corps étranger Viscère perforé avant l'intervention	25 à 50 %	15 à 35 %

Tableau 52.2. Bactériologie des péritonites (d'après Chalfine, 1995).

Bactéries aérobies		Bactéries anaérobies	
Bacilles à Gram négatif		Bactéries à Gram positif	
Entérobactéries			
<i>Escherichia coli</i>	60 %	<i>Enterococcus</i>	10-30 %
<i>Klebsiella</i>	15-25 %	<i>Staphylococcus</i>	10 %
<i>Proteus</i>	15-25 %	<i>Streptococcus</i>	15 %
<i>Enterobacter</i>	5-10 %	<i>Clostridium</i>	20 %
<i>Morganella</i>	3 %	<i>Peptococcus</i>	20-30 %
		<i>Lactobacillus</i>	< 5 %
Autres bacilles à Gram négatif		Autres	10 %
<i>Bacteroides fragilis</i>	50 %		
Autres <i>Bacteroides</i>	40 %	Levures (ulcères chroniques et péritonites nosocomiales)	
<i>Fusobacterium</i>	5 %		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5-15 %		

TRAITEMENTS AUTRES QU'ANTIBIOTIQUES

Préparation du malade

Il faut rétablir la volémie en cas de collapsus ou de choc infectieux par remplissage (perfusion de macromolécules) ou remplissage hydro-électrolytique adapté (patient en anémie inflammatoire et en hémococoncentration). Il s'agit là de la réanimation préopératoire. De plus, il faut évaluer les fonctions vitales, notamment rénales.

Une préparation locale est nécessaire pour une désinfection cutanée du champ opératoire (rasage, badigeonnage à la *Bétadine* ou à la chlorhexidine). La préparation intestinale a pour but d'opérer un intestin plat et vide et surtout un intestin décontaminé avec baisse sensible de la concentration en germes. Les moyens utilisés sont : la diète pour le tractus digestif haut et la purge (*X Prep*, *Colopeg PEG*) ou le lavement bétadiné pour le côlon.

Un état nutritionnel optimal doit être atteint (bilan azoté correct et atteinte, si possible, d'un état d'anabolisme pour une meilleure cicatrisation et pour une meilleure lutte contre l'infection).

Tableau 52.3. Protocoles utilisés dans les cholécystites et angiocholites (d'après Crémieux, 1997).

Agents pathogènes	Traitements antibiotiques empiriques	Modalités d'administration
Entérobactéries (68 %) Entérocoque (14 %) <i>B. fragilis</i> (10 %) <i>Clostridium sp.</i> (7 %) <i>Fusobacterium</i>	pipéracilline 4 g × 3/j IV + aminoside	• Pipéracilline Reconstitution par 2 mL EPPI par gramme de pipéracilline, stabilité 24 heures à 25 °C Soluté de perfusion : NaCl 0,9 %, G5 %, stabilité 24 heures à 25 °C Administration IV bolus (3-5 min) ou perfusion IV (30 min), IM possible + lidocaïne 1 % (< 2 g par point d'injection) • Amikacine Reconstituer le flacon par 2 ou 4 mL d'eau PPI et administrer en IM ou perfusion lente de 30 à 60 min dans G5 % ou NaCl 0,9 % (250 mg/100 mL) Ne pas mélanger avec un autre médicament dans le flacon de perfusion en particulier les β-lactamines Stabilité : 12 heures après reconstitution à température ambiante et 10 jours au réfrigérateur ; 24 heures dans le soluté de perfusion à température ambiante
	amoxicilline-acide clavulanique 4 g/j en 4 inj. + aminoside	• Amoxicilline + acide clavulanique Voie parentérale : reconstitution avec eau PPI ou NaCl 0,9 % (> 20 mL) ; coloration rose ou jaune transitoire possible, utilisation extemporanée stricte. À utiliser en IV uniquement : IV directe sur 3 min ou perfusion (> 1 g/50 mL ou 2 g/100 mL de NaCl 0,9 %) sur 30 min. Non stable, ne pas conserver, ne rien ajouter dans la solution
	céfotaxime 1 g × 3/j IV ou ceftriaxone 2 g × 1/j IV + aminoside initial + métronidazole 1,5 g/j	• Céfotaxime Reconstitution dans eau PPI : IV 4 mL/1 000 mg, 2 mL/500 mg ou IM avec lidocaïne. Stabilité : 24 heures à 4 °C dans eau PPI, utilisation extemporanée si solution avec lidocaïne Administration en IVD ou perfusion : soluté de perfusion : NaCl 0,9 %, G5 %, solution de Ringer Concentration : 1 000 mg/250 mL. Stabilité 24 heures à 4 °C. Ne rien mélanger à la perfusion Vitesse de perfusion : 20 à 60 min • Métronidazole Voie orale : prendre les comprimés ou la suspension de préférence avec le repas Voie parentérale : perfusion IV lente en 30 à 60 min, en 2-3 perfusions par jour
	si angiocholite avec signe de gravité : pipéracilline/tazobactam 4 g × 3/j IV + aminoside si allergie β-lactamines : Fluoroquinolone + métronidazole	• Pipéracilline + tazobactam Reconstitution 20 mL/4 g ou 10 mL/2 g de pipéracilline/tazobactam avec eau PPI ou NaCl 0,9 %, pas de stabilité renseignée. Soluté de perfusion : 50 mL ou 100 mL de G5 %. Pas de stabilité renseignée ; utilisation extemporanée Administration : perfusion IV (30 min)

Gestes opératoires

Le délai doit être le plus court possible en cas d'infection avérée sous réserve du temps de la préparation nécessaire. Le geste doit être radical c'est-à-dire qu'il doit permettre une éradication complète du foyer infectieux associée à une toilette péritonéale abondante à l'aide de sérum physiologique tiède bétadiné en grande quantité (jusqu'à 10 L pour les péritonites généralisées dépendant de la cause). Le drainage doit être adéquat si indiqué (éviter les hématomas). Il peut y avoir nécessité de dérivation digestive ou d'exclusion temporaire (colostomie), par exemple pour les sigmoïdites perforées.

Suivant la durée de l'intervention et la demi-vie de l'antibiotique, il est nécessaire d'entreprendre une nouvelle injection IV d'antibioprophylaxie après 3 à 4 heures. Le respect de l'asepsie rigoureuse est obligatoire (danger de contamination extérieure).

Suivi postopératoire

La surveillance à la fois de l'opéré par le réanimateur et le chirurgien et du site opératoire par le chirurgien doit être réalisée.

TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX

Protocole utilisé : modalités d'administration

► Cholécystites/angiocholites (tableau 52.3)

L'antibiothérapie doit prendre en compte les entérobactéries (*Escherichia coli*), les anaérobies et les entérocoques (isolés dans 10 % des cas).

En raison de la sensibilité diminuée d'*Escherichia coli* à l'association amoxicilline-acide clavulanique, cette association ne peut plus être prescrite en monothérapie en première intention. Elle garde son intérêt une fois le germe identifié comme sensible (ou éventuellement en association).

Une simplification du traitement est rapidement possible avec passage des antibiotiques par voie orale dès l'obtention de l'apyrexie et le retour du transit intestinal en tenant compte des résultats de l'antibiogramme.

La durée du traitement est mal codifiée, de l'ordre de 4 jours pour une cholécystite et de 15 jours pour une angiocholite.

52. Traitement des infections digestives (à l'exception de l'ulcère à *Helicobacter pylori* et des diarrhées infectieuses)

Tableau 52.4. Protocoles utilisés dans les péritonites (d'après Crémieux, 1997 ; Montravers, 1996).

Indications	Traitements antibiotiques empiriques	Modalités d'administration
Péritonite primitive	céfotaxime 1-2 g × 3/j ou ceftriaxone 2 g × 1/j IV	Voir tableau 52.3
Péritonite secondaire à un foyer abdominal	céfotaxime 3 à 6 g/j en 3 inj IV ou Ceftriaxone 2 g × 1/j IV + métronidazole 1 à 1,5 g en 2 ou 3 inj/24 heures + aminoside initial * amoxicilline-acide clavulanique 4-6 g/j en 4 inj IV + aminoside si allergie aux β-lactamines : fluoroquinolone** + métronidazole + aminoside initial*	Voir tableau 52.3
Péritonite secondaire à un geste chirurgical ou survenant chez un patient hospitalisé (nosocomiale)	choix selon écologie bactérienne locale C3G + aminoside + métronidazole* imipénem + aminoside pipéracilline/tazobactam + aminoside	• Imipénem Reconstitution avec G5 % ou NaCl 0,9 % (5 mg/mL; stabilité 4 heures à 25 °C; incompatible avec les lactates) Perfusion IV de 20 à 30 min pour 250 à 500 mg et de 40 à 60 min pour 1 000 mg Voie IM profonde (avec solution de lidocaïne 1 %) toutes les 12 h
Infection du liquide d'ascite (spontanée chez le cirrhotique ou syndrome néphrotique)	amoxicilline-acide clavulanique 1 g × 4/j/IV ou per os ofloxacin 200 mg × 2/j IV ou per os	• Ofloxacin Voie parentérale : perfusion IV 30 min Ne pas associer à l'héparine dans la perfusion (précipitation). Conserver à l'abri de la lumière Voie orale : prendre l'ofloxacin à 2 heures de distance des pansements gastriques

* Inactif sur entérocoque; pour cette raison, de l'amoxicilline 6 g/j en 4 injections IV peut être associée à ce traitement.

** Péfloxacin 400 mg × 2/j per os ou IV. Ofloxacin 400 à 600 mg/IV ou 600 à 800 mg en 2 ou 3 prises per os. Ciprofloxacine 400 mg × 2 ou 3 j/IV ou 750 mg × 2/j per os.

► Péritonites (tableau 52.4)

L'analyse des différents essais cliniques ne permet pas de déterminer la supériorité d'une stratégie antibiotique par rapport aux autres.

Dès le diagnostic de péritonite établi, une antibiothérapie probabiliste doit être mise en place. Elle doit couvrir les entérobactéries (et notamment *Escherichia coli*) et les anaérobies (*B. fragilis* particulièrement). La prise en compte des entérocoques dans l'antibiothérapie initiale (isolés dans les 15 à 30 % des cas) ne fait l'objet d'aucun consensus.

Comme dans le cas des cholécystites, en raison de la sensibilité diminuée d'*Escherichia coli* à l'association amoxicilline-acide clavulanique, cette association ne peut être recommandée en première intention. Elle garde son intérêt une fois le germe identifié comme sensible ou éventuellement en association initiale.

Dans les péritonites postopératoires, les *Candida* sont parfois isolés. Leur prise en compte dans l'antibiothérapie initiale reste discutée (en cas d'isolement de *Candida*, prendre en compte l'absence d'amélioration).

En cas d'évolution favorable, une simplification du traitement est en général rapidement possible en tenant compte des résultats de l'antibiogramme. La voie parentérale est maintenue jusqu'au retour du transit intestinal (environ 8 jours).

La durée de traitement est mal codifiée. Elle peut être courte (5 à 10 jours) en cas d'appendicite perforée ou de perforation d'ulcère gastro-duodénal.

Les schémas thérapeutiques répondant le mieux aux critères d'efficacité de l'antibiothérapie dans la prise en charge des péritonites sont les suivants :

- amoxicilline-acide clavulanique + aminoside (gentamycine ou tobramycine);
- ticarcilline-acide clavulanique + aminoside (gentamycine ou tobramycine);
- céfoxitine;
- céphalosporine de 3^e génération (céfotaxime ou ceftriaxone) + imidazolé;
- aminoside + imidazolé;
- céfépime + imidazolé;
- pipéracilline/tazocilline (formes graves);
- carbapénèmes (péritonites nosocomiales);
- tigécycline (monothérapie possible).

► Antibioprophylaxie digestive

Avec la présence de bactéries pathogènes dans plus de 90 % des plaies opératoires, le risque infectieux postopératoire est une complication majeure en chirurgie. La mise en œuvre d'une antibioprophylaxie avant un geste chirurgical a pour objectif de réduire ce risque.

Pour la majorité des interventions de chirurgie digestive, une antibioprophylaxie limitée à une injection préopératoire est préconisée, éventuellement renouvelée pendant l'acte en fonction de la pharmacocinétique de la molécule et de la durée de l'intervention.

Le tableau 52.5 décrit les protocoles utilisés en chirurgie digestive pour l'antibiothérapie.

Tableau 52.5. Protocoles utilisés en antibioprophylaxie digestive (SFAR, 1999).

Acte chirurgical	Produit	Posologie	Durée
Chirurgie digestive sans ouverture du tube digestif* Chirurgie gastro-duodénale (y compris gastrostomie endoscopique) Chirurgie biliaire Chirurgie pancréatique sans anastomose digestive Chirurgie hépatique Chirurgie œsophagienne (sans plastie colique)	céfazoline	2 g préopératoire	Dose unique (réinjection de 1 g si durée > 4 h)
	allergie : clindamycine + gentamicine	600 mg2 à 3 mg/kg	Dose unique (réinjection de 600 mg si durée > 4 h pour la Clindamycine)
Hernie simple	pas d'antibioprophylaxie		
Hernie ou éviscération avec mise en place d'une plaque prothétique	céfazoline	2 g préopératoire	Dose unique (réinjection de 1 g si durée > 4 h)
	allergie : clindamycine + gentamicine	600 mg2 à 3 mg/kg	Dose unique (réinjection de 600 mg si durée > 4 h pour la clindamycine)
Chirurgie colo-rectale, appendiculaire** et de l'intestin grêle (y compris anastomose bilio-digestive et plastie colique)	céfotétan	2 g préopératoire	dose unique (réinjection de 1 g si durée > 3 h)
	céfoxitine	2 g préopératoire	dose unique (réinjection de 1 g si durée > 2 h)
	péni A + IB***	2 g préopératoire	dose unique (réinjection de 1 g si durée > 2 h)
	allergie : imidazolé + gentamicine	1 g préopératoire et 2 à 3 mg/kg pour la gentamicine	dose unique
Chirurgie proctologique	imidazolé	0,5 g préopératoire	dose unique
Plaies de l'abdomen	voir ci-dessus chirurgie colorectale	voir ci-dessus chirurgie colorectale	48 h

* La prophylaxie des infections tardives postsplénectomie n'entre pas dans le cadre de ces recommandations.

** Appendice normal ou inflammatoire et absence d'abcès, de perforation, de gangrène, etc.

*** Pénicilline A + inhibiteur de β -lactamases.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

VOIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La voie parentérale est une voie d'urgence utilisée de préférence pour les infections digestives, en général sévères (tableau 52-6) :

- soit en bolus par injection IV directe à raison d'une minute (IVD) ;
- soit en injection IV lente (IVL) (soit 30 à 60 min) au moyen d'une seringue électrique (50 mL) ou en perfusion. C'est le mode le plus utilisé pour l'administration IV des antibiotiques.

On peut également recourir à des perfusions sur 24 heures, justifiées pour les antibiotiques dont l'activité est temps-dépendante (glycopeptides par exemple). On pourra ainsi administrer la vancomycine en deux perfusions courtes (toutes les 12 heures), ou au pousse-seringue sur 24 heures.

Le relais peut être pris ensuite par la voie orale.

ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

L'association d'antibiotiques à visée curative, tels que les aminosides, les β -lactamines ou les fluoroquinolones, permet d'élargir le spectre antibactérien pour traiter en première intention une infection digestive, notamment sur milieu ouvert.

De plus, elle permet d'obtenir un effet synergique pour renforcer la bactéricidie sur des sites digestifs qui peuvent être difficiles d'accès.

Toutefois, les associations d'antibiotiques ont aussi des effets péjoratifs, en renforçant la pression de sélection sur la flore commensale.

Tableau 52.6. Demi-vies des principaux antibiotiques utilisés en prophylaxie.

Antibiotiques	1/2 vies (h)	Antibiotiques	1/2 vies (h)
oxacilline	0,5 à 1	céfuroxime	1 à 1,5
amoxicilline-acide clavulanique	1	céfoxitine	1
		céfotétan	3 à 4,5
céfazoline	2		1,5
céfamandole	1	clindamycine	2

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Elle se fait :

- par voie IV;
- avant l'acte chirurgical, au moins une heure avant l'induction de l'anesthésie;
- à une posologie de l'injection initiale (dose de charge) du double de la dose unitaire standard;
- sur une courte durée, le plus souvent 24 heures et au maximum 48 heures.

Pour les antibiotiques à demi-vie courte, si la chirurgie est longue (> 3-4 heures), il est nécessaire d'administrer une nouvelle dose unitaire standard toutes les 4 heures (tableau 52.6).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Il convient de se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

CE QU'IL FAUT RETENIR

Infections digestives

Elles représentent une entité très disparate rassemblant un ensemble hétéroclite de lésions diversifiées et de gravité variable selon d'une part, l'organe infecté ou infectant en cause et, d'autre part selon son mode de survenue.

Elles peuvent se présenter sous la forme :

- de médiastinites par ensemencement septique grave du médiastin,
- d'infection de l'étage abdominal sus-mésocolique au niveau :
 - gastro-duodénal (complication évolutive des UGD),
 - hépatique (abcès ou une périhépatite à *Chlamydiae trachomatis*),
 - biliaire (cholécystite ou angiocholite),
 - pancréatique (kyste, pseudo-kyste pancréatique infecté, traînée de nécrose des pancréatites nécrotico-hémorragiques graves);
- d'infection de l'étage sous-mésocolique au niveau :
 - de l'intestin grêle : occlusion mécanique (tumeurs, hernies étranglées, invaginations intestinales aiguës, etc.); infection d'un diverticule de Meckel; complications septiques (fistules),
 - de l'appendicite aiguë,

- du gros intestin (côlon, rectum) : sigmoïdite diverticulaire,
- péritonites primitives ou secondaires,
- suite à un traumatisme.

Stratégie thérapeutique

Elle consiste en :

- une antibioprophylaxie (pour prévenir les infections potentielles sur des actes chirurgicaux programmés);
- une antibiothérapie curative des infections avérées orientée vers les germes en cause :
 - au niveau de l'étage sus-mésocolique : *Escherichia coli*, streptocoque, staphylocoque; anaérobies; candida,
 - au niveau de l'étage sous-mésocolique : bacilles à Gram négatif (*Klebsiella*,...) et bactéries à Gram positif (streptocoque...).

Les différents antibiotiques utilisés dans les infections digestives (communautaires et nosocomiales) appartiennent aux β -lactamines (pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs des β -lactamases, céphalosporines de troisième génération, monobactames et carbapénèmes), aminosides, quinolones de deuxième génération, imidazolés (métroimidazole).

- une préparation du malade en vue d'une éventuelle intervention chirurgicale.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Monsieur Joseph T., 98 ans (78 kg), consulte pour des douleurs abdominales avec vomissements. Ses antécédents sont les suivants : une prothèse fémorale il y a 2 ans et une cure de hernie inguinale bilatérale il y a un mois. Il est en bon état général pour son âge. Il prend de l'aspirine pour une valvulopathie et épisodiquement de l'oméprazole (*Mopral*) pour un ancien ulcère duodénal. Le *Mopral* a été suspendu par le patient depuis quelques semaines en l'absence de signes fonctionnels. Depuis un peu moins de 24 heures, une douleur abdominale mal systématisée est apparue, plutôt sus-ombilicale avec vomissements et arrêt des matières ainsi que des gaz et sans fièvre. À l'examen, l'abdomen est ballonné et rencontre une contracture musculaire de la région épigastrique. La percussion de la région hépatique est anormale et pourrait laisser suspecter la présence d'air libre dans la cavité péritonéale. Le toucher rectal n'est pas douloureux.

Le bilan biologique est normal, notamment l'**amylase et la lipase pancréatiques**, mis à part une leucocytose modérée à 12 500 GB/mm³ à prédominance neutrophile (80 %) et une insuffisance rénale *a priori* fonctionnelle (**urée 0,92 g/L, créatinine 19,7 mg/L**). Le cliché d'abdomen sans préparation en position debout confirme le diagnostic de perforation d'organe creux en visualisant un croissant gazeux sous-diaphragmatique bilatéral modéré.

QUESTIONS

1. En fonction du tableau clinique, discutez les stratégies thérapeutiques suivantes.

- Vous diagnostiquez une perforation sur sigmoïdite diverticulaire et mettez en route une triple association d'antibiotiques sans intervention chirurgicale en l'absence de fièvre, de signes cliniques de péritonite généralisée et vu l'âge avancé du patient.
- Vous diagnostiquez une perforation sur sigmoïdite diverticulaire et mettez en route une triple association d'antibiotiques et proposez rapidement une laparotomie.
- Vous pensez à une perforation d'un ulcère gastro-duodénal bouché par les organes de voisinage et proposez la méthode de Taylor (antibiothérapie et aspiration gastrique par sonde naso-gastrique) avec surveillance.
- Vous pensez à une perforation d'un ulcère gastro-duodénal et proposez d'emblée une exploration chirurgicale sous couvert d'une antibiothérapie à titre curatif.

Le patient est opéré après courte préparation hydro-électrolytique et antibiothérapie par *Augmentin* 2 g IV

1 h 30 avant l'intervention, puis 2 × 1 g/j pendant 8 jours (voir *infra*). L'intervention est menée par cœlioscopie. L'exploration montre une perforation de la fin de l'estomac compatible avec une ulcération médicamenteuse, avec péritonite localisée à l'étage sus-mésocolique. On pratique une suture de l'ulcère avec lavage péritonéal au sérum physiologique et un drainage. L'évolution est simple sur le plan digestif avec retour d'un transit normal au troisième jour. La sonde gastrique peu productive est retirée au deuxième jour. Au troisième jour, devant la persistance d'une fièvre (38,5 °C) mise sur le compte d'une pneumopathie de la base gauche, il est ajouté de la *Nétramycine* (300 mg/j pendant 5 jours) et de la kinésithérapie respiratoire avec aérosols après l'intervention. Les antibiotiques sont arrêtés au huitième jour après deux jours d'apyrexie. Le patient quitte le service le neuvième jour avec poursuite du *Mopral* pendant un mois. Une fibroscopie gastrique confirme la guérison de l'ulcère.

2. Parmi les affirmations suivantes concernant l'anti-bioprofylaxie en chirurgie digestive, lesquelles sont exactes ?

- L'anti-bioprofylaxie consiste à réduire le taux des infections postopératoires ;
- L'anti-bioprofylaxie digestive se fait au moins une heure avant intervention chirurgicale et avant l'induction de l'anesthésie ;
- Les céphalosporines de deuxième génération par voie IV ne sont jamais utilisées en anti-bioprofylaxie digestive car elles ont des temps de demi-vie trop courts ;
- L'anti-bioprofylaxie digestive concerne les interventions chirurgicales dont le risque infectieux est de classes II, III et IV.

3. Concernant les péritonites digestives, quelles sont les affirmations exactes ?

- Les péritonites primitives sont très fréquentes ; par contre les péritonites secondaires à un foyer infectieux abdominal (ex. : ulcère perforé) sont beaucoup plus rares ;
- L'amoxicilline + acide clavulanique en IV peut être utilisé en traitement curatif dans les péritonites secondaires ;
- La présence de bactéries anaérobies est plus fréquente dans les infections digestives sous-mésocoliques que dans celles sus-mésocoliques ;
- L'association céphalosporines de première génération + métronidazole + aminoside est couramment utilisée dans le traitement des péritonites secondaires à un foyer abdominal ;
- L'association fluoroquinolone + métronidazole + aminoside est utilisée dans les péritonites abdominales.

RÉPONSES

1. a), b) La sigmoïdite perforée du sujet âgé est gravissime et s'avère une urgence chirurgicale. Elle survient dans un contexte particulier : constipation chronique, antécédents de douleurs de la fosse iliaque gauche (poussées de sigmoïdite) avec souvent un pneumopéritoine très important. L'absence de signes patents de péritonite (défense généralisée ou contracture abdominale, fièvre) chez le vieillard est fréquente et trompeuse (absence de corrélation anatomo-clinique réalisant une péritonite « asthénique » que l'on rencontre également par exemple, chez les immunodéprimés).
- c) La méthode de Taylor est devenue rare : elle est licite quand la perforation ulcéreuse est vue tôt (moins de 6 heures et chez un patient à jeun). Elle reste un traitement provisoire dans l'attente d'une intervention devant être différée pour une autre raison.
- d) Le diagnostic de perforation d'ulcère est fortement suggéré par les antécédents d'ulcère duodénal, de prise d'aspirine au long cours, d'arrêt de l'oméprazole, par la douleur à prédominance épigastrique et l'existence du pneumopéritoine. La perforation datant de plus de 6 heures, l'intervention est impérative en raison de la péritonite chimique (sucs gastriques, bile) et septique (aliments). L'abord coelioscopique est élégant et mini-invasif en l'absence de contre-indication cardio-pulmonaire. Le lavage péritonéal est l'élément le plus important du geste chirurgical. Il n'a pas été noté de saignement préopératoire anormal chez ce patient sous aspirine. La sonde gastrique est retirée le plus tôt possible si la suture de la perforation est correcte en raison de sa mauvaise tolérance pulmonaire, notamment chez le sujet âgé (reflux gastro-œsophagien). L'antibiothérapie probabiliste est curative et dure au moins 5 jours. Elle a été prolongée ici et renforcée en raison d'une complication pulmonaire favorisée, entre autres, par le foyer septique sous-diaphragmatique proche, le décubitus et l'âge.
2. a), b)
 - a) L'antibioprophylaxie a pour but de prévenir les infections potentielles sur des actes chirurgicaux programmés.
 - b) Elle se fait au moins une heure avant l'intervention chirurgicale avant l'induction de l'anesthésie, par voie IV et à une posologie initiale du double de la dose unitaire standard.
 - c) En cas de demi-vie courte, il est nécessaire de refaire une dose unitaire standard toutes les 4 heures.
 - d) Par définition, l'antibioprophylaxie ne concerne que les classes I et II d'interventions chirurgicales (voir tableau 52.2), les classes III et IV relevant plutôt d'une antibiothérapie curative.
3. b), c), e)
 - a) Faux (voir p. 1031).
 - b) Vrai (voir tableau 52.5).
 - c) Vrai (voir p. 1032).
 - d) Faux (voir tableau 52.5).
 - e) Vrai (voir tableau 52.5).

Cas n° 2. Julia M., patiente de 20 ans, présente des douleurs lombaires et du flanc droit à irradiation descendante depuis environ 24 heures et sans fièvre. Elle est enceinte et se trouve au 5^e mois de grossesse (19 semaines d'aménorrhées).

À l'examen clinique, il existe une douleur du flanc droit assez haute mais également une douleur vive au niveau de la fosse lombaire évoquant un problème urinaire. Il n'existe par ailleurs aucun autre signe urinaire : absence de brûlure mictionnelle ou de pollakiurie.

Une première échographie visualise une dilatation du pyélon droit à 19 mm. L'examen cytotactériologique des urines est normal. La leucocytose est à 13 000 GB/mm³.

QUESTIONS

1. Quelle est à ce stade votre attitude thérapeutique?

- a) Vous considérez qu'il s'agit d'une colique néphrétique et vous instaurez un traitement symptomatique (antispasmodiques, antalgiques, diurèse et filtration des urines) sans antibiothérapie.
- b) Vous considérez qu'il s'agit d'une néphropathie gravidique et vous traitez par antibiothérapie en plus du traitement symptomatique.
- c) Vous considérez qu'il s'agit d'une douleur par compression urétérale positionnelle par l'utérus gravide et traitez de manière symptomatique (décubitus latéral gauche).
- d) Aucun de ces trois diagnostics ne vous satisfait et vous optez pour une surveillance sous antibiothérapie de principe.
- e) Vous préférez répéter les examens et vous attendez avant de donner les antibiotiques.

La patiente reste toujours afébrile, et sous traitement symptomatique (*Spasfon* et diurèse abondante), les douleurs se calment peu à peu pour reprendre au bout de 24 heures, plus importantes et de même type.

Une nouvelle échographie est réalisée et visualise toujours la même dilatation pyélique droite mais, cette fois-ci, évoquant plutôt un abcès appendiculaire en position inhabituelle. À l'intervention, le cæcum est effectivement situé assez haut refoulé par l'utérus avec un abcès périappendiculaire sur appendicite phlegmoneuse et entièrement sous-séreuse ; sont effectuées : appendicectomie, prélèvement bactériologique (*Escherichia coli*), lavage, fermeture pariétale sans drainage. On peut penser que la dilatation du pyélon était vraisemblablement due à une compression de l'uretère voisin par l'abcès. L'antibiothérapie par *Augmentin* est débutée dès la décision d'intervenir et poursuivie pendant 5 jours. Les suites opératoires sont simples. L'accouchement est normal à terme.

2. Concernant la prise en charge du patient ayant une infection digestive, quelles sont les affirmations exactes?

- a) Le tableau séméiologique d'un syndrome infectieux digestif est toujours présent (douleur, fièvre, signes inflammatoires, etc.).

- b) Chez la femme enceinte, le sujet âgé, l'immunodéprimé, le tableau clinique est évident.
- c) Une thérapeutique associée telle que les antalgiques peuvent masquer les signes cliniques d'une infection digestive.
- d) Le traitement antibiotique est la seule thérapeutique médicamenteuse possible.
- e) L'antibiothérapie est très souvent associée à un acte chirurgical.

3. Le prélèvement bactériologique révèle un *Escherichia coli*.

- a) *Escherichia coli* est l'une des entérobactéries les plus fréquentes dans les infections digestives.
- b) Amoxicilline + acide clavulanique est actif sur *Escherichia coli*.
- c) Les céphalosporines de troisième génération peuvent être prescrites dans cette indication chez la femme enceinte.
- d) Les fluoroquinolones sont aussi conseillées chez la femme enceinte.
- e) La présence de germes anaérobies peut être traitée par du métronidazole.

RÉPONSES

1. L'appendicite reste un diagnostic difficile notamment chez la femme enceinte et peut revêtir toutes les formes trompeuses. Le signe le plus important est la défense abdominale ; la fièvre et l'hyperleucocytose peuvent manquer. Même en dehors de la grossesse, le siège de la douleur peut simuler une affection urinaire ou biliaire (appendice en position rétrocaecal ou sous-hépatique). L'appendice est normalement progressivement refoulé vers le haut par l'augmentation du volume de l'utérus gravide. Pendant la grossesse, il ne s'agit pas tant de faire le diagnostic d'une colique néphrétique ou une pyélonéphrite en général accompagnée de signes mictionnels et de perturbation de l'examen des urines (nitri-

tes, leucocyturie, hématurie microscopique, voire bactériurie) que d'éliminer une appendicite quand on l'a évoquée, tant il est grave de masquer un tableau clinique incertain par une antibiothérapie instaurée à l'aveugle. Chez la femme enceinte, les examens diagnostiques sont restreints en raison du risque d'irradiation du fœtus ; l'urographie IV serait d'ailleurs peu utile, le scanner serait décisif mais non praticable. L'échographie est un bon examen, mais sa sensibilité est opérateur-dépendante et de valeur inconstante pour le diagnostic d'appendicite, sauf dans le cas présent où l'image était visible (non masquée par les gaz intestinaux) et très évocatrice. Dans le doute d'une suspicion d'appendicite, l'exploration chirurgicale est de règle. La coelioscopie diagnostique nécessite de toute façon une anesthésie générale et son indication à ce stade de grossesse reste discuté. Enfin, le danger hypothétique d'une anesthésie et d'une intervention chirurgicale à l'égard du fœtus est à mettre en balance avec la gravité de la lésion en cause qui peut menacer le pronostic fœtal et maternel comme dans ce cas.

2. c), e)

- a), b) Le tableau séméiologique complet n'est pas toujours présent. Il peut notamment être tronqué en cas de pathologie associée (diabète, immunodépression) ou chez la personne âgée et la femme enceinte.
- c) Certains médicaments peuvent masquer le tableau comme les antalgiques et les antibiotiques.
- d) La patiente doit être également traitée en vue de l'intervention chirurgicale (éventuellement remplissage en vue de rétablir une volémie correcte, etc.).
- e) Vrai (voir p. 1033).

3. a), b), c), e)

- a) *Escherichia coli* représente 60 % des bactéries responsables de péritonites.
- c), d) Les céphalosporines peuvent être prescrites chez la femme enceinte. En revanche, les fluoroquinolones sont contre-indiquées dans ce cas.
- e) Les imidazolés sont actifs sur les germes anaérobies.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BLOT S., DE WAELE J.J. — Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs*, 2005, 65(12), 1611-1620.
- CHALFINE A., CARLET J., DAZZAR F.E. — Traitement antibiotique des péritonites. *Med. Mal. Infect.*, 1995, 25, 127-133.
- COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES (CMIT) — E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales, 2008, 21^e édition – 730 pages.
- CRÉMIEUX C. — *Du bon usage des antibiotiques*, 1997. Guide de l'AP-HP.
- MARTIN C., VIVIAND X., POTIER F., THOMACHST L. — Antibiothérapie des péritonites. *Med. Mal. Infect.*, 1995, 25, 896-903.
- MAZUSKI J.E. — Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2007, 8(17), 2933-2945.
- MONTRAVERS P. — Emergence of antibiotic-resistant bacteria in surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 28, 486-494.
- MOUTON Y., DEBOSCKER Y., DEHEVIL L., THABAUT A. — *Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux*. John, Libbey, Paris, 1997.
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION (SFAR) — *Recommandations pour la pratique de l'antibioprofylaxie en chirurgie*, 1999. Actualisation des recommandations issues de la conférence de consensus de décembre 1992.
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION (SFAR) — *Recommandations pour la prise en charge des péritonites communautaires*, *Annales Françaises d'Anesthésie-Réanimation*, 2001, 20 supplément 2.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1042
Physiopathologie	1042
Symptômes	1042
Micro-organismes	1042
Diagnostic	1044
Pronostic	1044
Cas particuliers	1045
Critères de choix thérapeutique	1045
Traitement de l'adulte	1046
Traitement empirique	1046
Traitement spécifique	1046
Place de la chirurgie	1049
Traitement de l'endocardite sur bioprothèse ou sur valve mécanique	1049
Traitement du patient toxicomane intraveineux	1050
Prophylaxie	1050
Indications de l'antibioprofylaxie	1051
Schémas d'antibioprofylaxie	1051
Situations particulières	1052
Prévention de l'endocardite sur prothèse valvulaire	1053
Optimisation thérapeutique	1053
Optimisation posologique	1053
Optimisation de l'administration et plan de suivi	1053
Prévention de l'iatropathologie	1054
Conseils au patient	1054
Contrôle des facteurs déclenchants	1054
Savoir identifier les signes de détérioration ..	1054
Informé sur la thérapeutique et son administration	1054
CE QU'IL FAUT RETENIR	1055
ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE	1056
Références bibliographiques	1057

53

Traitement de l'endocardite bactérienne

Chapitre révisé pour cette édition par :

Daniel J.G. Thirion

M. Sc., Pharm.D., BCPS, pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, professeur adjoint de clinique, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, Canada

David Williamson

B. Pharm., M.Sc., BCPS pharmacien, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, professeur adjoint de clinique, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, Canada

Natacha Chaumard

Interne, département pharmaceutique, CHU de Besançon, France

Chapitre initialement rédigé par :

Pierre Martineau

M. Sc., Pharm.D., BCPS, gestionnaire scientifique, division médicale, recherche et développement, Pfizer Canada Inc., Montréal, Canada.

Murray P. Ducharme

Pharm. D., FCCP, FCP, vice-président, PK et PD, Pharma MDS, professeur associé, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, Canada

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

L'endocarde est la membrane qui recouvre la surface des cavités et des valves cardiaques. L'endocardite est une inflammation de l'endocarde provenant, le plus souvent, d'une infection bactérienne. Pour qu'un patient développe une endocardite bactérienne, deux prérequis essentiels doivent exister :

- une lésion valvulaire ou une malformation congénitale cardiaque, clinique ou subclinique, provoquant des turbulences dans le flot sanguin et conduisant à une lésion endothéliale, ce qui mènera éventuellement à la formation d'un thrombus stérile ;
- une bactériémie transitoire suite à la lésion d'un tissu ou d'une muqueuse colonisés par des bactéries (figure 53.1). Les bactéries entrant ainsi dans la circulation systémique vont adhérer et coloniser l'endocarde, au site de la lésion, et conduire au développement d'une végétation ; celle-ci consiste en une agrégation de plaquettes, de fibrine, de leucocytes et de bactéries. La végétation protège les bactéries contre les défenses humorales et cellulaires de l'hôte. Elles peuvent ainsi s'y multiplier à l'abri des antibiotiques (Moreillon, 2004).

Symptômes

La plupart des signes et symptômes apparaissant chez le patient peuvent s'expliquer par quatre mécanismes :

- la destruction des tissus valvulaires et périvalvulaires entraîne une insuffisance ou une perforation valvulaire (nouveau souffle cardiaque, dyspnée et autres signes d'insuffisance cardiaque), un abcès de l'anneau valvulaire accompagné ou non de bloc de la conduction auriculo-ventriculaire ou une péricardite ;
- l'embolisation systémique ou pulmonaire de particules qui se sont détachées des végétations conduit ainsi à des lésions cutanées, à un infarctus septique ou à une embolie cérébrale ;
- la formation de dépôts de complexes immuns circulants et l'activation de la cascade du complément au niveau des tissus peuvent causer des complications inflammatoires telles que la glomérulonéphrite, la vascularite, et la splénomégalie ;
- la végétation libère constamment des bactéries dans la circulation générale, créant ainsi une bactériémie persistante qui explique les symptômes non spécifiques fréquemment observés, tels que la fièvre, la perte de poids et d'appétit, la fatigue, la sudation nocturne, l'anémie, la splénomégalie et les infections métastatiques distales.

Certaines manifestations cutanées sont observées lors d'endocardite bactérienne. Toutefois, aucune de ces lésions cutanées n'est pathognomonique de l'endocardite bactérienne :

- **pétéchies** : ce sont de petites lésions hémorragiques et érythémateuses, indolores qui peuvent apparaître à

n'importe quel endroit du corps. Elles sont plus évidentes sur les extrémités, les conjonctives, la bouche et le palais et ne s'effacent pas sous la pression.

- **nodules d'Osler** : ce sont des papules ou nodules sous-cutanés douloureux, violacés ou érythémateux qui apparaissent sur le bout des doigts et des orteils.
- **lésions de Janeway** : ces plaques hémorragiques indolores, rarement rencontrées, se développent sur la paume des mains ou la plante des pieds, particulièrement lorsque l'endocardite est causée par *Staphylococcus aureus*.
- **hémorragies en écharde (splinter hemorrhage)** : ce sont de minces hémorragies linéaires qui apparaissent sous les ongles.
- **hippocratisme digital (clubbing)** : ce sont des changements prolifératifs des tissus mous du bout des phalanges qui s'élargissent avec incurvation des ongles vers la face palmaire. Cette manifestation est rarement observée, lors d'endocardite chronique.
- **taches de Roth** : ce sont des infarctus ovales de la rétine, situés près du disque optique qui présentent un centre pâle et entouré d'une zone hémorragique.

Les hémorragies en écharde et les pétéchies sont le résultat d'une augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par une vascularite locale ou des microembolies, alors que les nodules d'Osler sont probablement causés par une vascularite. Les lésions de Janeway sont la manifestation d'une embolie septique.

Micro-organismes

Les bactéries généralement responsables de l'endocardite colonisent déjà la peau ou les muqueuses avant d'avoir accès à la circulation sanguine par la voie d'une lésion. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont, en ordre décroissant de fréquence : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.* et les bactéries à Gram négatif.

► Staphylocoques

L'incidence du staphylocoque comme pathogène dans l'endocardite bactérienne surpasse maintenant celle du streptocoque du groupe *viridans* (Cabell, 2002 ; Hoen, 2002 ; Fowler, 2005). Ce premier colonise normalement la peau (ex. : staphylocoque coagulase négatif tel le *Staphylococcus epidermidis*) et certaines muqueuses humaines (ex. : *Staphylococcus aureus* dans les sinus). Ainsi, une bactériémie à staphylocoque peut se produire lorsque la barrière naturelle que constitue la peau est rompue et que la bactérie peut pénétrer dans la circulation sanguine. Le *Staphylococcus aureus* (staphylocoque coagulase positif) et le *Staphylococcus epidermidis* (coagulase négatif) sont le plus souvent isolés lors d'une endocardite staphylococcique. Le staphylocoque coagulase négatif est surtout retrouvé lors d'endocardite sur prothèse valvulaire. Cependant, il est à noter qu'il existe une différence très importante au niveau de la pathogénicité entre *Staphylococcus aureus* et le staphylocoque coagulase négatif. Le *Staphylococcus aureus* est très virulent en ce sens qu'il possède une forte capacité à induire des infections graves, tandis que les staphylocoques coagulase négatifs (ex. :

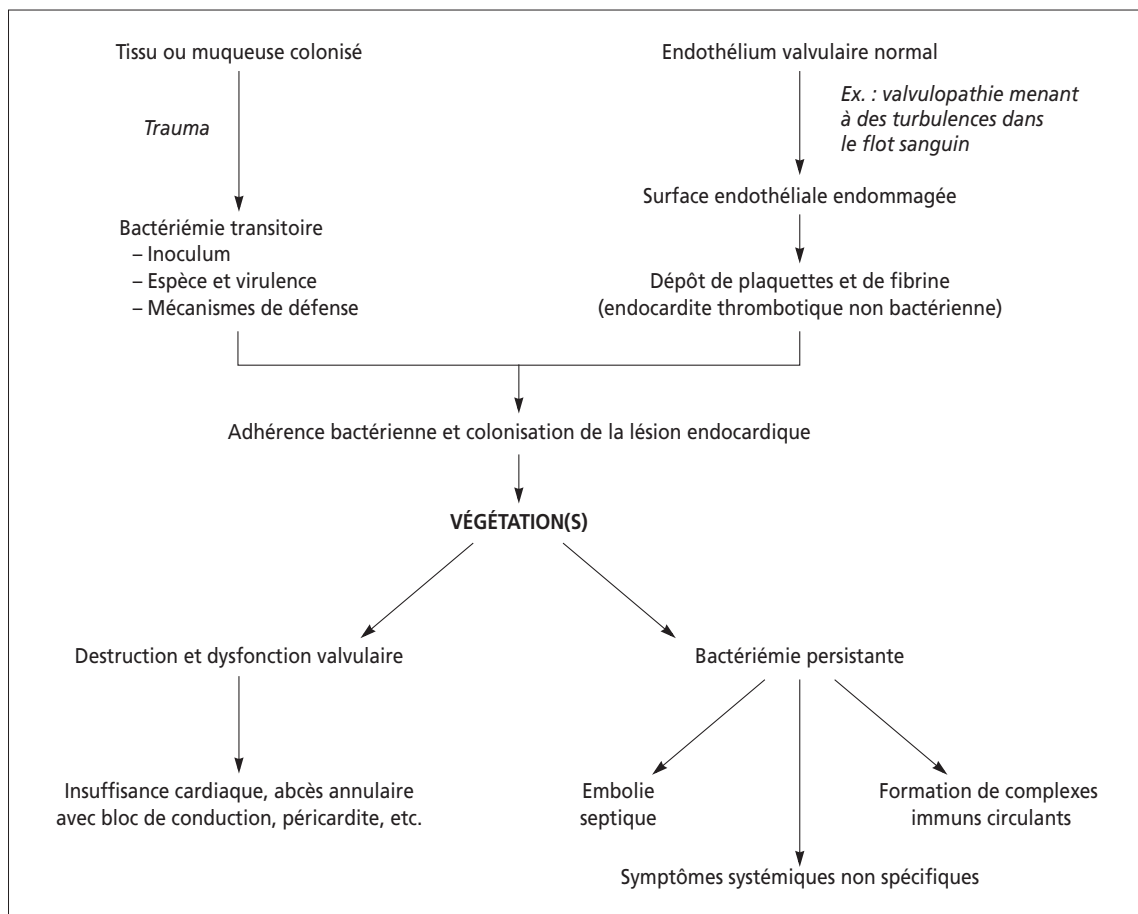


Figure 53.1. Physiopathologie de l'endocardite bactérienne.

Staphylococcus epidermidis, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, etc.) sont très peu virulents et ne sont souvent que des contaminants au niveau des cultures, sans nécessairement être responsables de l'infection.

Les épisodes de bactériémie à staphylocoques sont de plus en plus fréquents du fait de la fréquence d'utilisation de cathéters IV périphériques et centraux, de l'utilisation de drogues illicites par voie IV (toxicomanie IV) et de chirurgies cardiaques. Certaines protéines de surface du staphylocoque fonctionnent comme des adhésines, ce qui expliquerait la grande capacité du staphylocoque à coloniser les tissus humains, y compris les valves cardiaques saines (Lowy, 1998). De plus, la plupart des staphylocoques produisent des β -lactamases, et des mutations des protéines liant les pénicillines qui confèrent une résistance à l'ensemble des β -lactames sont de plus en plus prévalents. Ces phénomènes justifient l'emploi de pénicillines résistantes aux β -lactamases pour toute infection à staphylocoques et le recours aux glycopeptides lors de résistances multiples (Lowy, 1998 ; Fowler, 2005 ; Badour, 2005). L'invasion des cellules voisines et la libération des bactéries dans la circulation sanguine sont facilitées

par la sécrétion d'enzymes protéolytiques par les staphylocoques (Lowy, 1998). Le staphylocoque peut aussi entraîner des abcès myocardiques menant à des troubles de conduction, une péricardite purulente et des abcès de l'anneau valvulaire entravant le bon fonctionnement de la valve cardiaque affectée.

L'endocardite à *Staphylococcus aureus* est caractérisée par l'apparition subite de symptômes, dont la fièvre, et implique souvent des valves cardiaques normales (Lowy, 1998). En l'absence de toxicomanie IV, l'endocardite à staphylocoque est souvent localisée au cœur gauche, atteint plus fréquemment les personnes âgées et les patients porteurs de maladies valvulaires sous-jacentes. Elle est responsable d'un taux élevé de mortalité, soit de 20 à 44 % (Lowy, 1998).

► Streptocoques

Les streptocoques, en particulier ceux faisant partie de la famille *viridans*, sont souvent responsables d'endocardite sur une valve cardiaque naturelle de patients n'utilisant pas de drogues illicites par voie intraveineuse ou sur des malformations cardiaques congénitales. Les streptocoques faisant partie de la famille *viridans* (ex. : *S. mutans*, *S. sanguis*,

S. salivarius, *S. mitis*, et le groupe *S. anginosus*) sont normalement présents au niveau de la région oro-pharyngée. Ces micro-organismes sont généralement très sensibles à la pénicilline (Baddour, 2005). *S. anginosus* nécessite généralement un traitement plus long puisqu'il a tendance à causer plus d'infections disséminées. *Streptococcus bovis* est une autre espèce de streptocoque pouvant entraîner une endocardite. Peut-être parce que cette bactérie se retrouve normalement au niveau du tractus gastro-intestinal, l'endocardite à *S. bovis* a été associée à des atteintes du tube digestif telles que le cancer du côlon (Klein, 1979). L'endocardite à *S. bovis* est traitée comme l'endocardite à streptocoques *viridans*, étant donné la sensibilité du micro-organisme à la pénicilline. *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella* sp, et *Gemella* sp sont plus difficiles à traiter que les autres streptocoques. Ils nécessitent une thérapie semblable à celle proposée pour les entérocoques.

► Entérocoques

Les entérocoques sont des bactéries à Gram positif qui colonisent normalement le tube digestif humain. Ils étaient autrefois rattachés aux streptocoques du groupe D et constituent maintenant un groupe à part. La plupart des endocardites à entérocoques sont dues à *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Bien que ce dernier soit encore plus résistant à la pénicilline, les entérocoques ne sont jamais très sensibles aux β -lactamines et sont des micro-organismes tolérants. Cette résistance est principalement due à une affinité moindre des β -lactamines pour les protéines liant les pénicillines des entérocoques et, dans certains cas, à la production de β -lactamases. Bien que normalement peu pathogéniques, ces micro-organismes sont associés à des infections graves chez les patients présentant un déficit immunitaire. De plus, ces micro-organismes sont de plus en plus résistants aux antibiotiques (ex. : vancomycine), rendant leur éradication problématique pour le clinicien. Une bactériémie due à ces micro-organismes survient généralement suite à des interventions sur les systèmes génito-urinaire ou gastro-intestinal (Bashore, 2006).

► Autres bactéries

D'autres bactéries comme celles à Gram négatif ou celles de la famille HACEK (*Haemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*) ainsi que certains pathogènes fongiques (*Candida* sp.) (Steinbach, 2005) peuvent occasionnellement provoquer une endocardite. Toutefois, ce chapitre insistera sur les pathogènes les plus fréquemment rencontrés, c'est-à-dire les streptocoques, les staphylocoques et les entérocoques.

Diagnostic

Le diagnostic d'endocardite bactérienne est basé sur :

- l'historique du patient et la mise en évidence de facteurs prédisposants ;
- les examens cliniques et diagnostiques ainsi que la présence de signes et symptômes compatibles ;
- plus de deux hémocultures présentant le même micro-organisme, en l'absence d'autres sites d'infection.

Le diagnostic d'endocardite doit être suspecté lors de fièvre inexpliquée, d'atteinte multisystémique ou lorsqu'un souffle cardiaque apparaît ou qu'il survient des changements à un souffle déjà documenté. L'échocardiographie permet le diagnostic et l'identification de végétations, d'abcès périvalvulaire, d'anévrysme mycotique, de déhiscence nouvelle d'une prothèse ou d'insuffisance valvulaire d'apparition récente. L'échocardiographie transthoracique est généralement employée pour investiguer la présence de végétations, mais présente le risque d'un résultat faussement négatif. L'échocardiographie transœsophagienne présente une meilleure sensibilité. Lorsqu'une endocardite est suspectée cliniquement ou qu'il s'agit d'un patient à risque, l'échocardiographie transœsophagienne devrait toujours être employée afin de confirmer un résultat négatif obtenu avec le mode transthoracique (Baddour, 2005). Puisque la présentation clinique de l'endocardite est variable, une stratégie diagnostique, « the Duke criteria », a été développée afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic (Durack, 1994 ; Li, 2000).

Dans les résultats de biologie, les anomalies non spécifiques suivantes peuvent être observées : anémie normocytaire, leucocytose, ainsi qu'une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes et du facteur rhumatoïde. Les valeurs sanguines de créatinine et d'urée peuvent également être élevées et l'analyse d'urine peut révéler une protéinurie et une hématurie.

Occasionnellement, le pathogène ne peut être identifié malgré la réalisation de plusieurs hémocultures. La cause la plus courante de ces endocardites à hémocultures négatives demeure l'utilisation récente d'antibiotiques (Beynon, 2006). L'emploi de milieux de culture standards peut aussi être à l'origine d'un faux négatif lorsque le pathogène impliqué présente une croissance lente ou nécessite un milieu de croissance particulier (*Legionella*, bactéries du type HACEK ou anaérobies, *Aspergillus*) (Beynon, 2006). Dans ces cas, la présence d'hémocultures négatives retarde l'initiation d'une thérapeutique efficace et le risque de complications s'en trouve accru (Beynon, 2006).

Pronostic

Les complications redoutées de l'endocardite bactérienne sont l'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique, l'accident vasculaire cérébral, les embolies septiques et les infections métastatiques pouvant conduire au décès du patient. Le tableau 53.1 illustre les facteurs de risque d'un mauvais pronostic. En l'absence de traitement, l'endocardite bactérienne présente un taux de mortalité de 100 %.

Tableau 53.1. Facteurs de risque de mortalité
(Hasbun, 2003 ; Habib, 2006).

Comorbidités
Insuffisance cardiaque sévère à modérée
État mental altéré à la présentation
Traitement médical
Infections à staphylocoques
Végétations importantes (> 15 mm)
Présence d'une prothèse valvulaire

Cas particuliers

► Endocardite sur bioprothèse ou sur valve mécanique

L'endocardite sur prothèse valvulaire présente une incidence annuelle de 0,1 à 2,3 % (Piper, 2001) et concerne 10 à 30 % des endocardites (Bashore, 2006). La microbiologie de l'endocardite sur une bioprothèse ou une valve mécanique est très différente de celle de l'endocardite sur valve native (Piper, 2001). Il existe une controverse à savoir si les porteurs de valves mécaniques ou de bioprothèses sont plus à risque de développer une endocardite (Moreillon, 2004). Par contre, lorsqu'elle survient la présence de matériel exogène accroît le risque d'infection à staphylocoques ; ceci est dû à l'altération de la phagocytose et à la grande capacité d'adhésion du staphylocoque sur les surfaces exogènes telles les cathéters (Piper, 2001 ; Lowy, 1998). *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* sont les plus fréquemment en cause et leur introduction dans la circulation est souvent due à l'emploi de cathéters intraveineux ou à l'infection de la plaie opératoire (Baddour, 2005). Lors de la période postopératoire précoce (moins de 60 jours suivant la chirurgie), l'endocardite à *Staphylococcus aureus* est dévastatrice et souvent mortelle. Dans ces cas, on peut observer la formation d'abcès annulaire, une déchissance valvulaire et une insuffisance valvulaire aiguë (destruction des feuillets) avec instabilité hémodynamique. Lorsque l'endocardite se développe précocement après une chirurgie valvulaire de remplacement, la mortalité hospitalière est plus importante que pour une endocardite d'apparition tardive (31 % versus 9 %, respectivement ; Castillo, 2004). De plus, les pathogènes rencontrés dans l'endocardite tardive ressemblent à ceux rencontrés dans les endocardites sur valve native (Bashore, 2006). La survie est meilleure par l'approche chirurgicale que médicale, grâce au retrait du matériel contaminé (Yu, 1994). Au cours des dernières années, l'incidence d'endocardite précoce sur prothèse valvulaire a diminué alors que celle d'endocardite tardive s'est légèrement accrue (Piper, 2001). Ce fait pourrait s'expliquer par des bactériémies plus fréquentes liées à des procédures diagnostiques ou thérapeutiques invasives.

Les endocardites sur valve prothétique sont classées comme précoces ou tardives, selon que l'infection survient durant les 60 premiers jours ou plus de 60 jours suivant la chirurgie, respectivement (Mylonakis, 2001). La prédominance du staphylocoque coagulase négatif, souvent résistant à la méthicilline, est significative dans les premiers 60 jours après l'opération. Des bactéries à Gram négatif (HACEK) et des fungi sont également retrouvés. Au-delà d'un an suivant la chirurgie, le profil des bactéries impliquées s'apparente à celui de l'endocardite sur valve naturelle, soit staphylocoques, streptocoques *viridans*, et entérocoques (Piper, 2001). Pour ce qui est de la période entre 2 mois et un an suivant la chirurgie, les cas d'endocardite sont un mélange d'endocardites acquises à l'hôpital et d'endocardites acquises en communauté (Mylonakis, 2001).

Les facteurs de risque d'endocardite sur prothèse valvulaire sont les suivants :

- remplacement de plus d'une valve cardiaque ;
- implantation d'une prothèse mécanique ;
- temps écoulé depuis l'implantation ;
- épisode précédent d'endocardite, particulièrement si le remplacement valvulaire se fait sur une valve infectée (voire lors d'un épisode d'endocardite aiguë).

Le risque diminue avec le temps et le pic d'incidence se produit à 5 semaines post-implantation (Agnihotri, 1995). Le risque d'endocardite sur une maladie cardiaque congénitale devient très faible après une réparation chirurgicale réussie, sans séquelle hémodynamique (De Gevigney, 1995). Les infections de prothèses valvulaires sont souvent compliquées par des abcès myocardiques ou de la zone périvalvulaire, de même que par une dysfonction de cette même valve.

► Endocardite chez le toxicomane

En présence de toxicomanie IV, l'endocardite se situe plus fréquemment au niveau de la valve tricuspide (50 % des cas) que de la valve aortique (25 %) ou mitrale (20 %) (Moreillon, 2004). De plus, dans cette population, elle se produit souvent chez des patients sans antécédent de maladies valvulaires. Le pathogène responsable est fréquemment le staphylocoque provenant de la peau (Mylonakis, 2001). L'administration prolongée de drogues illicites par voie IV endommage probablement l'endothélium des valves cardiaques, entraînant la formation d'un dépôt de plaquettes et de fibrine, favorisant ainsi l'adhérence bactérienne et le développement ultérieur de l'endocardite. La source du dommage peut être immunologique (anticorps circulants) ou purement mécanique (particules en suspension dans les drogues injectées). Bien que la valve tricuspide soit plus souvent impliquée, des particules de 10 µm ou moins peuvent franchir les capillaires pulmonaires et atteindre les valves aortique et mitrale, situées dans le cœur gauche (Mathew, 1995). Toutefois, comme ces patients sont généralement jeunes et en relativement bonne santé, et que l'atteinte des valves du cœur droit provoque des anomalies hémodynamiques moins graves que lorsqu'il s'agit du cœur gauche, le taux de mortalité reste faible. Le pronostic s'assombrit lors d'infection concomitante avec le VIH (Ribera, 1998).

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Le choix du régime antibiotique approprié se fera selon trois critères importants :

- le micro-organisme en cause et son profil de sensibilité aux antibiotiques ;
- l'activité et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiotique ;
- la présence ou non d'une prothèse valvulaire.

Le schéma général comporte un antibiotique bactéricide par voie parentérale, à dose élevée, seul ou en association,

pendant une période de 4 à 6 semaines. L'association de deux antibiotiques à mécanismes d'action différents aide à prévenir l'émergence de résistance et, dans certains cas, procure une activité bactéricide améliorée et, de ce fait, une stérilisation plus rapide des végétations. Le traitement oral est généralement déconseillé car, pour plusieurs antibiotiques, les concentrations sanguines obtenues sont moindres et moins prévisibles qu'avec la voie parentérale. De plus, le manque d'adhésion au traitement peut nuire au succès de la thérapeutique.

La durée de traitement est prolongée car les bactéries présentes dans la végétation se développent lentement, à l'abri des antibiotiques et du système immunitaire, et du fait de l'effet *inoculum* important (10^9 - 10^{10} micro-organismes/g) qui prévaut en général dans la végétation. Le débit sanguin très élevé a l'avantage d'assurer une exposition constante aux antibiotiques mais peut limiter la pénétration dans la végétation elle-même. De plus, certaines bactéries sécrètent des enzymes qui peuvent augmenter leur virulence (ex. : exotoxines et coagulase du *Staphylococcus aureus*) ou diminuer leur sensibilité envers certains antibiotiques (pénicillinases du *Staphylococcus aureus*). Des doses élevées de β -lactamines ou de vancomycine permettent de maintenir des concentrations plasmatiques soutenues au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) dans le sérum et dans les végétations. Pour les agents dont l'activité bactéricide est dite « dépendante de la concentration » (aminosides), un pic plasmatique élevé doit être favorisé. Toutefois, si l'aminoside n'est utilisé qu'à des fins de synergisme avec d'autres agents envers le *S. aureus* (telles la cloxacilline ou la vancomycine), des concentrations faibles peuvent suffire (pic plasmatique entre 3 et 4 mg/L). Un sujet controversé est celui des concentrations optimales de gentamicine entraînant une synergie d'activité avec l'ampicilline lors du traitement d'infections à entérocoques. Il est recommandé par plusieurs auteurs, dont l'*American Heart Association*, d'administrer la gentamicine à des concentrations faibles, soit un pic plasmatique de 3 mg/L. Toutefois, comme on l'a vu dans le chapitre 45, « Principes d'utilisation des antibiotiques », l'activité bactéricide de cette combinaison augmentera avec les concentrations de gentamicine. De ce fait, si le patient ne répond pas au traitement, il faudra alors augmenter les concentrations de gentamicine.

TRAITEMENT DE L'ADULTE

Traitement empirique

Le traitement empirique est adapté aux germes classiquement rencontrés et aux facteurs de risque identifiés. Avant d'amorcer le traitement empirique, on doit s'assurer qu'au moins trois hémocultures ont été exécutées afin d'identifier l'agent pathogène. Chez les patients porteurs de valves cardiaques qui sont stables au niveau hémodynamique, le traitement devrait être retardé jusqu'à l'identification des pathogènes en cause.

Le traitement empirique de choix est l'association : pénicilline ou ampicilline ou amoxicilline + gentamicine. Une pénicilline résistante aux pénicillinases (ex. : cloxacilline

ou oxacilline) est ajoutée dans les cas où des lésions cutanées sont identifiées, car celles-ci représentent une voie d'entrée potentielle du staphylocoque. Dans le cas d'une endocardite à staphylocoque coagulase négatif du fait de l'incidence élevée de résistance à la méthicilline, on doit considérer le micro-organisme comme résistant jusqu'à preuve du contraire et ajuster le traitement en conséquence. Chez les toxicomanes IV et les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, on doit toujours suspecter une infection à staphylocoque résistant à la méthicilline (SRM). On emploie le même traitement en remplaçant la pénicilline antistaphylocoque par la vancomycine. Il faut aussi ajouter la rifampicine chez ces derniers (Baddour, 2005). Certaines régions particulières peuvent aussi présenter un taux élevé de SRM pour lesquelles la vancomycine devient l'agent empirique à préconiser (Lepelletier, 2006).

Traitement spécifique

Une fois le micro-organisme identifié, l'antibiothérapie est adaptée selon l'antibiogramme, afin de mieux cibler la bactérie en cause. Des lignes directrices de traitement sont publiées et mises à jour régulièrement par l'*American Heart Association* et l'*European Society of Cardiology* (Baddour, 2005 ; Horstkotte, 2004) ; elles sont discutées dans les pages qui suivent.

► Endocardites à streptocoques viridans et *Streptococcus bovis*

Le traitement va dépendre de la sensibilité du streptocoque à la pénicilline (sensible si CMI $\leq 0,12$ mg/L, de sensibilité réduite si CMI $> 0,12$ à $\leq 0,5$ mg/L, et résistantes si CMI $> 0,5$ mg/L) (Baddour, 2005).

• Streptocoques viridans et *Streptococcus bovis* sensibles à la pénicilline

La pénicilline G ou la ceftriaxone seules sont préférées chez la plupart des patients, particulièrement chez les patients âgés ou à risque de dysfonction rénale (tableau 53.2). La ceftriaxone offre plusieurs avantages. Sa longue demi-vie et son administration IV ou IM permettent l'emploi d'une dose unique quotidienne et le traitement ambulatoire des patients hémodynamiquement stables. Elle permet aussi de diminuer les coûts d'hospitalisation, de temps en personnel professionnel et de matériels nécessaires à l'administration parentérale (Francioli, 1992 ; Francioli, 1995). La durée de traitement recommandée avec la ceftriaxone est de 4 semaines (Baddour, 2005).

La synergie entre la pénicilline ou la ceftriaxone administrée avec la gentamicine permet de stériliser plus rapidement les végétations cardiaques (Fantin, 1992) et de raccourcir de moitié la durée de traitement. Un traitement de deux semaines peut être suffisant avec l'association pénicilline G ou ceftriaxone et gentamicine. Un taux de guérison acceptable peut être atteint avec un traitement unique quotidien de 14 jours incluant la ceftriaxone IV 2 g/jour associée à la nétilmicine 4 mg/kg/jour IV (Francioli, 1995) ou à la gentamicine 3 mg/kg/jour IV (Sexton, 1998). Ce régime est réservé aux endocardites non com-

Tableau 53.2. Traitement de l'endocardite sur valve naturelle causée par streptocoques *viridans* et *Streptococcus bovis* sensibles à la pénicilline (d'après Baddour, 2005).

Antibiotiques	Doses et voies d'administration	Durée de traitement (semaines)
pénicilline G ou ceftriaxone*	200-300 000 U/kg/jour IV en perfusion continue ou toutes les 4-6 heures	4
	2 g IV ou IM une fois par jour	4
pénicilline G ou ceftriaxone* et gentamicine	200-300 000 U/kg/jour IV en perfusion continue ou toutes les 4 heures	2
	2 g IV ou IM une fois par jour	2
	3 mg/kg IV ou IM 1 fois par jour	
Si allergie aux β -lactamines : vancomycine**	30 mg/kg/jour IV, toutes les 12 heures (maximum de 2 g/jour si les concentrations plasmatiques ne sont pas mesurées)	4

*Attention aux allergies croisées, à employer seulement si l'hypersensibilité à la pénicilline n'est pas de type anaphylactique.

** La vancomycine est réservée pour les patients allergiques ou intolérants aux β -lactamines. Le pic plasmatique de la vancomycine 1 heure après la fin de l'infusion doit être entre 30-45 mg/L et le creux plasmatique doit être de 10-15 mg/L.

Tableau 53.3. Traitement de l'endocardite sur valve naturelle causée par streptocoques *viridans* et *Streptococcus bovis* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (d'après Baddour, 2005).

Antibiotiques	Doses et voies d'administration	Durée de traitement (semaines)
pénicilline G ou ceftriaxone et gentamicine	300-400 000 U/kg/j en perfusion continue ou toutes les 4-6 heures	4
	2 g IV ou IM une fois par jour	4
	3 mg/kg IV ou IM 1 fois par jour	2
vancomycine	30 mg/kg/jour IV, toutes les 12 heures (maximum de 2 g/jour si les concentrations plasmatiques ne sont pas mesurées)	4

* La vancomycine est réservée pour les patients allergiques ou intolérants aux β -lactamines.

pliquées chez les patients à faible risque d'effets secondaires aux aminosides. Il ne devrait pas être utilisé chez les patients ayant une infection à l'extérieur du site cardiaque ni chez ceux ayant une clairance à la créatinine < 20 mL/min.

• Streptocoques *viridans* et *Streptococcus bovis* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline

Dans le cas d'une souche de sensibilité intermédiaire (CMI de 0,12 à 0,5 mg/L), une durée de traitement de quatre semaines est préférée avec des doses plus élevées de pénicilline associée à la gentamicine. La gentamicine est administrée pendant les deux premières semaines seulement (tableau 53.3). Lorsque la CMI de pénicilline dépasse 0,5 mg/L, la bactérie est considérée comme résistante et le traitement mis en place est celui d'une endocardite à entérocoque (Baddour, 2005).

► Endocardites à *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et autres

Le tableau 53.4 résume le traitement spécifique de l'endocardite à staphylocoque sur valve naturelle. L'addition de

gentamicine pour une courte période est optionnelle, car les avantages cliniques (*in vivo*) de cet ajout ne surpassent pas les inconvénients de néphrotoxicité (Korzeniowski, 1982). Toutefois, *in vitro*, l'ajout de gentamicine accélère l'éradication des staphylocoques. La combinaison pour les 3 à 5 premiers jours est donc recommandée (Le, 2003). La céfazoline est une alternative pour les patients intolérants aux pénicillines. Les patients ayant une histoire douteuse d'allergie à la pénicilline devraient être dépistés pour une hypersensibilité par test cutané (Dodek, 1999). La vancomycine est l'alternative pour les patients intolérants aux β -lactamines quoique les résultats thérapeutiques soient sous-optimaux (Levine, 1991). L'incidence croissante d'infections à SRM est un problème très sérieux, considérant l'existence de peu d'alternatives autres que la vancomycine et la daptomycine (Fowler, 2006). En dernier recours, l'utilisation de quinupristine-dalfopristine ou linézolide dans l'endocardite à SAMR peut être une option thérapeutique intéressante, mais dont les expériences sont limitées (Richard, 2000; Falagas, 2006). La résistance à la méthicilline implique généralement une résistance à toutes les pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes. Lors d'infections nosocomiales,

Tableau 53.4. Traitement de l'endocardite sur valve naturelle causée par des staphylocoques (d'après Baddour, 2005).

Antibiotiques	Doses et voies d'administration	Durée de traitement
Staphylocoques sensibles à la méthicilline		
oxacilline ou cloxacilline ou nafcilline* et gentamicine (optionnel)	150-200 mg/kg/jour IV toutes les 4-6 heures. 1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	6 semaines 3-5 jours
Si allergie aux β -lactamines : céfazoline** *** et gentamicine (optionnel)	2 g IV toutes les 8 heures 1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	6 semaines 3-5 jours
vancomycine	30 mg/kg/jour IV, toutes les 12 heures (maximum de 2 g/jour si les concentrations plasmatiques ne sont pas mesurées)	6 semaines
Staphylocoques résistants à la méthicilline		
vancomycine****	30 mg/kg/jour IV, toutes les 12 heures (maximum de 2 g/jour si les concentrations plasmatiques ne sont pas mesurées)	6 semaines

* La nafcilline n'est pas disponible en France. La pénicilline G à 24 MU/jour peut être utilisée dans les rares cas de souches sensibles à la pénicilline (CMI < 0,1 mg/L) ne produisant pas de β -lactamases.

** Ou autre céphalosporine de première génération à dose équivalente.

*** Attention aux allergies croisées. Employer seulement si l'hypersensibilité à la pénicilline n'est pas de type anaphylactique.

**** Si la souche est résistante à la méthicilline, mais sensible aux aminosides, l'ajout de 3-5 jours de gentamicine peut être envisagé. Le pic plasmatique de la vancomycine 1 heure après la fin de l'infusion doit être entre 30-45 mg/L et le creux plasmatique doit être de 10-15 mg/L.

environ 10 à 60 % des staphylocoques sont résistants à la méthicilline (Bertrand, 2005 ; Lepelletier, 2006). Ces taux varient beaucoup d'un pays à l'autre et même d'une institution à un autre. Lorsque le patient ne répond pas rapidement au traitement, certains cliniciens ajoutent la rifampicine à la vancomycine ; toutefois, les bénéfices de cet ajout restent à éclaircir puisqu'une étude prospective n'a pu démontrer d'avantage de cette association (Levine, 1991). Ainsi, l'utilisation routinière de la rifampicine dans l'endocardite à staphylocoques sur valve naturelle n'est pas recommandée (Baddour, 2005).

► Endocardites à entérocoque

Toute infection à entérocoque est sérieuse car ce dernier est tolérant et relativement résistant à la pénicilline, aux pénicillines à large spectre, aux céphalosporines, aux aminosides, et de façon rarissime à la vancomycine. L'usage d'un de ces agents seul n'est pas suffisant pour tuer les bactéries. L'association (ampicilline ou amoxicilline ou pénicilline) avec un aminoside permet d'obtenir un effet bactéricide synergique sur ce micro-organisme car les agents qui agissent sur la paroi bactérienne (ex. : les β -lactamines et la vancomycine) permettent une meilleure pénétration des aminosides (tableau 53.5). Une étude récente propose de raccourcir la durée de traitement avec un aminoside (Olaison, 2002). Ces données nécessitent confirmation avant d'être appliquées à la pratique. Afin de sélectionner le meilleur schéma antibiotique pour un patient donné, il est essentiel que tous les isolats d'entérocoques soient testés dans le but de déterminer les CMI de

pénicilline, d'ampicilline, d'amoxicilline, de vancomycine, de streptomycine et de gentamicine. De plus, la présence ou non de β -lactamases devrait être confirmée afin d'ajuster le traitement en conséquence à l'aide d'un inhibiteur des β -lactamases ou d'imipénem (Baddour, 2005). Lorsque l'entérocoque est résistant aux agents qui agissent sur la paroi bactérienne ou aux aminosides, l'association d'antibiotiques ne permettra pas une activité bactéricide (Baddour, 2005). En présence de résistance à la gentamicine, il y a généralement résistance aux autres aminosides. La streptomycine peut parfois être efficace dans de tels cas. En présence de résistance aux β -lactamines, la vancomycine est l'alternative de choix.

Dans les cas de résistance à la vancomycine, quelques alternatives peuvent être considérées telles que daptomycine, linézolide et quinupristine-dalfopristine (notamment sur *E. faecium*) mais avec peu de données à l'appui (Baddour, 2005 ; Falagas, 2007 ; Hoen, 2006). L'activité bactériostatique du linézolide et sa toxicité hématologique (myélosuppression avec une administration prolongée > 2 semaines) en limitent son utilisation. Mais son intérêt dans l'endocardite à cocci Gram+ multirésistants semble prometteur (Falagas, 2006).

► Endocardites à bacilles Gram négatif

L'endocardite est rarement causée par *Pseudomonas sp.* ou par des *enterobacteriaceae*. Dans ces cas, le taux de mortalité est élevé. Le risque de contracter une endocardite à bactérie à Gram négatif est plus grand chez les toxicomanes IV et en présence d'une prothèse valvulaire.

Tableau 53.5. Traitement de l'endocardite sur valve naturelle ou prosthétique causée par *Enterococcus* (d'après Baddour, 2005).

Antibiotiques	Doses et voies d'administration	Durée de traitement (semaines)
ampicilline ou amoxicilline* et gentamicine**	200 mg/kg/jour toutes les 4 heures	4-6***
	1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	4-6***
pénicilline G*** et gentamicine**	300-400 000 U/kg/jour IV en perfusion continue ou toutes les 4 heures	4-6***
	1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	4-6***
Si allergie ou résistance aux β-lactamines : vancomycine et gentamicine**	30 mg/kg/jour IV, toutes les 12 heures (maximum de 2 g/jour si les concentrations plasmatiques ne sont pas mesurées)	6
	1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	6

* Si la résistance aux β-lactamines est due à la production bactérienne de β-lactamases, on peut utiliser l'ampicilline-sulbactam ou une autre combinaison de pénicilline à large spectre et d'inhibiteur des β-lactamases, toujours en association avec la gentamicine.

** Si l'on emploie la streptomycine, la dose initiale recommandée est de 7,5 mg/kg IM administrée toutes les 12 heures (maximum de 500 mg/dose). Le pic plasmatique de la streptomycine doit être entre 20-35 mg/L et le creux plasmatique doit être < 10 mg/L.

*** Si les symptômes durent depuis moins de 3 mois, on peut traiter pendant 4 semaines. Par contre, si les symptômes durent depuis plus de 3 mois ou en présence d'une prothèse valvulaire, on doit poursuivre le traitement pendant 6 semaines.

• Endocardites à *Pseudomonas* sp.

L'infection à *Pseudomonas* sp. est traitée avec une des associations suivantes : pipéracilline 3 g IV toutes les 4 heures, ticarcilline 3 g IV toutes les 4 heures ceftazidime 2 g IV toutes les 8 heures, céfépime 2 g IV toutes les 8 heures, ou imipénem 500-1 000 mg IV toutes les 6 heures + tobramycine 1,7 mg/kg IV toutes les 8 heures pendant six semaines. Il est suggéré d'entreprendre un traitement plus agressif en administrant de plus fortes doses d'aminosides 8 mg/kg/jour afin d'atteindre des pics plasmatiques entre 15 et 25 mg/L (Reyes, 1978 ; Rybak, 1986). Il est toujours nécessaire d'administrer deux antibiotiques afin de traiter une infection sévère à *Pseudomonas aeruginosa* et ce afin de s'assurer d'une efficacité adéquate (Hilf, 1989) et de prévenir l'émergence de résistance (Barriere, 1991). Il semble donc justifié d'administrer les aminosides à leurs doses maximales dans les cas d'endocardites à *Pseudomonas aeruginosa*. Les quinolones sont une alternative intéressante aux aminosides, toutefois, il y a peu de données à l'appui de cette pratique pour l'instant.

• Endocardites à *enterobacteriaceae*

L'infection à *enterobacteriaceae* peut être traitée avec la pénicilline 20 MU/jour IV ou l'ampicilline 2 g IV toutes les 4 heures en association avec gentamicine 1,7 mg/kg à toutes les 8 heures. D'autres alternatives telles que céfotaxime 2 g IV toutes les 4 heures, ceftriaxone 2 g IV à toutes les 24 heures, imipénem 500-1 000 mg IV toutes les 6 heures, ou aztréonam 2 g IV toutes les 6 heures + gentamicine 1,7 mg IV toutes les 8 heures pendant 6 semaines sont acceptables (Baddour, 2005). Les risques de résistance sont importants avec le céfotaxime.

Place de la chirurgie

Une chirurgie précoce doit s'ajouter à l'antibiothérapie dans les cas suivants (d'Udekem, 1997 ; Vikram, 2003 ; Baddour, 2005) :

- endocardite sur prothèse valvulaire ;
- endocardite sur valve naturelle lorsque le patient présente des signes de dysfonction valvulaire ou d'insuffisance cardiaque réfractaire ;
- endocardite du cœur gauche causée par une bactérie à Gram négatif ;
- progression intracardiaque de l'infection (ex. : abcès annulaire, bloc AV) ;
- septicémie persistante ou embolies septiques à répétition malgré le recours aux antibiotiques ;
- végétations mobiles de grandes dimensions (risque embolique accru) ;
- endocardite fongique.

Le choc cardiogénique ou septique durant la période préopératoire, de même que l'insuffisance rénale au cours de la période postopératoire sont des facteurs de risque de mortalité périopératoire (d'Udekem, 1997).

TRAITEMENT DE L'ENDOCARDITE SUR BIOPROTHÈSE OU SUR VALVE MÉCANIQUE

La chirurgie est fréquemment nécessaire, en plus d'une thérapie antibiotique associant (pénicilline antistaphylococcique ou vancomycine) + rifampicine + gentamicine (tableau 53.6). L'emploi de rifampicine seule est limité par le développement rapide de résistance. La rifampicine est employée en association dans les cas d'endocardite à staphylocoque ne répondant pas à la thérapeutique de

Tableau 53.6. Traitement de l'endocardite causée par des staphylocoques en présence de prothèse valvulaire (d'après Baddour, 2005).

Antibiotiques	Doses et voies d'administration	Durée de traitement (semaines)
Staphylocoques sensibles à la méthicilline		
oxacilline ou cloxacilline ou nafcilline* et rifampicine et gentamicine	150-200 mg/kg/jour toutes les 4-6 heures	
	2 g IV toutes les 4 heures	≥ 6
	300 mg <i>per os</i> toutes les 8 heures	≥ 6
	1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	2
Staphylocoques résistants à la méthicilline		
vancomycine** et rifampicine et gentamicine	30 mg/kg/jour IV, toutes les 12 heures (maximum de 2 g/jour si concentrations plasmatiques ne sont pas mesurées)	≥ 6
	300 mg <i>per os</i> toutes les 8 heures	≥ 6
	1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 heures	2

* En cas d'allergie, utiliser une céphalosporine de première génération ou la vancomycine. Employer les céphalosporines seulement si l'hypersensibilité à la pénicilline n'est pas de type anaphylactique.

**Le pic plasmatique de la vancomycine 1 heure après la fin de l'infusion doit être entre 30-45 mg/L et le creux plasmatique doit être de 10-15 mg/L.

façon optimale ou en présence de matériel exogène, tel une prothèse valvulaire. L'utilité de la rifampicine provient du fait qu'elle est captée par les granulocytes et transportée dans les abcès, ceux-ci étant fréquemment rencontrés lors d'endocardite à staphylocoques coagulase négatif (Baddour, 2005). L'ajout de gentamicine à la vancomycine et la rifampicine n'améliore pas le taux de guérison, mais prévient l'émergence de résistance à la rifampicine en cours de traitement (Baddour, 2005). En cas de résistance aux aminosides, les quinolones sont une alternative adéquate.

Si l'endocardite sur prothèse est causée par streptocoques *viridans*, un traitement de six semaines avec la pénicilline 300-400 000 U/kg/jour IV ou ceftriaxone 2 g IV/24 h, incluant une association avec la gentamicine pendant les deux premières semaines, est recommandé (Baddour, 2005). Toutefois, la gentamicine n'est pas nécessaire et ne devrait pas être utilisée chez les personnes âgées > 65 ans, ou ayant une insuffisance rénale (Clcr < 30 mL/min). En cas d'allergie aux β -lactamines, la vancomycine demeure une alternative, en association avec la gentamicine. La gentamicine est administrée pour 6 semaines dans le cas de résistance à la pénicilline (CMI < 0,5 mg/L).

TRAITEMENT DU PATIENT TOXICOMANE INTRAVEINEUX

Les patients toxicomanes IV présentent certaines particularités et posent un défi au clinicien : non-observance fréquente au traitement et absence de suivi médical, retour à la toxicomanie dès la sortie de l'hôpital, accès IV difficile, problèmes de comportement et désir de quitter l'hôpital avant la fin des quatre à six semaines de traitement. C'est une des raisons pour lesquelles on tente de développer des régimes antibiotiques plus simples et d'une durée plus brève. Lorsqu'un *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline est identifié chez un toxicomane IV et que seule la valve tricuspide est impliquée, un traitement de

deux semaines avec l'association nafcilline 1,5 g IV toutes les 4 heures et tobramycine 1 mg/kg IV toutes les 8 heures (pic plasmatique de 3-4 mg/L) a démontré un taux de guérison de 94 % (Chambers, 1988). Oxacilline ou cloxacilline sont des alternatives adéquates pour la nafcilline (Ribera, 1996). Le remplacement de la pénicilline antistaphylococcique par la vancomycine s'est avéré inefficace, probablement à cause de son action bactéricide plus lente (Fortun 2001).

La rifampicine et la ciprofloxacine présentent une excellente biodisponibilité orale, ce qui a permis leur utilisation chez les toxicomanes à la dose de 600 mg deux fois par jour pour la rifampicine et 750 mg deux fois par jour pour la ciprofloxacine. Ce traitement oral de 28 jours était débuté en association avec la gentamicine 3 mg/kg/jour IV pendant cinq jours (Heldman, 1996).

Ces schémas thérapeutiques plus simples doivent demeurer des alternatives en raison du peu de patients étudiés, des nombreux critères d'exclusion des protocoles entrepris et du peu de données comparatives avec le traitement habituellement recommandé. Ils ne s'appliquent pas aux endocardites localisées au cœur gauche. De plus, l'incidence croissante de résistance aux fluoroquinolones sème le doute quant à l'efficacité soutenue d'un tel schéma. Si l'endocardite du cœur droit est causée par une souche résistante à la méthicilline, il est possible d'associer la rifampicine orale 600 mg/jour à la vancomycine et ce, pour une durée de quatre semaines (Baddour, 2005).

PROPHYLAXIE

Plusieurs interventions pourraient aider à prévenir l'endocardite bactérienne. Parmi les plus importants en pratique, on retrouve le traitement des conditions cardiaques prédisposantes (ex. : défaut septal ventriculaire, persistance du canal artériel), l'élimination des sites d'accès des organismes (ex. : hygiène dentaire, cathéters), et l'administration d'antibiotiques systémiques.

Indications de l'antibioprophylaxie

La décision d'administrer une prophylaxie antibiotique dépend des facteurs suivants :

- risque de développer une endocardite selon la pathologie cardiaque de base (ex. : valvulopathies) ;
- morbidité anticipée si une endocardite était contractée ;
- risque de bactériémie spécifique à chaque intervention particulière.

L'identification des situations à risque est essentielle afin d'initier la prophylaxie lorsque bénéfique sans exposer inutilement les autres patients aux effets secondaires des antibiotiques. Les conditions cardiaques et les conditions non cardiaques sont spécifiques au patient. La chirurgie des valves et les infections nosocomiales demeurent les causes les plus fréquentes d'endocardite bactérienne (Bouza, 2001). En règle générale, on peut affirmer que l'incidence de valvulopathie secondaire au rhumatisme articulaire aigu a diminué, tandis que celle causée par la dégénérescence valvulaire s'est accrue (Michel, 1995). Il convient de rappeler que le patient lui-même ignore parfois qu'il présente une anomalie cardiaque l'exposant au risque de développer une endocardite bactérienne (Hoen, 2002). Le tableau 53.7 présente les situations cliniques où une prophylaxie antibiotique est recommandée.

D'autre part il faut identifier les interventions diagnostiques ou thérapeutiques (ex. : pose de cathéters IV) qui peuvent engendrer une bactériémie transitoire exposant certains patients au risque de développer une endocardite bactérienne (tableau 53.8). Certaines activités de la vie quotidienne comme le simple brossage des dents (Bhanji, 2002) peuvent aussi engendrer une bactériémie. Le risque de bactériémie est particulièrement important lors d'interventions sur des tissus infectés. Toutefois, le risque existe aussi en l'absence d'intervention car une infection d'un autre tissu peut ensemençer le sang et provoquer ainsi une endocardite chez le patient prédisposé (Moreillon, 2004). L'intervalle médian entre l'intervention et le développement de symptômes varie entre 1 et 2 semaines (Durack, 1995). Malgré toutes les connaissances acquises, il n'est pas toujours possible de prédire quel patient développera une endocardite ou quel acte en sera responsable. De

même, l'origine de la bactériémie n'est pas toujours identifiable (Baddour, 2005).

Schémas d'antibioprophylaxie

L'objectif visé par l'administration d'une antibioprophylaxie est de réduire le risque de bactériémie et, par le fait même, celui d'endocardite. Le principe de l'antibioprophylaxie est simple et consiste à administrer un ou deux antibiotiques avant l'intervention afin d'obtenir des concentrations sanguines et tissulaires adéquates au début et immédiatement après l'intervention. Afin de diminuer le risque de résistance, l'antibiothérapie prophylactique se limite généralement à une seule dose administrée avant l'intervention. Chez certains sujets à risque élevé, une deuxième dose est parfois recommandée six heures après la première. Toutefois, lorsqu'une intervention est exécutée sur un tissu considéré comme infecté, le traitement doit se poursuivre plus longtemps car il ne s'agit plus vraiment de « prophylaxie » de l'endocardite bactérienne. L'effet protecteur de l'antibioprophylaxie provient de son action bactéricide et/ou du ralentissement de la croissance bactérienne qui permet l'élimination par les défenses de l'hôte, du pathogène circulant et de celui ayant déjà adhéré aux valves (Blatter, 1995).

Pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude prospective contrôlée n'a pu être entreprise. De ce fait, l'efficacité de l'antibioprophylaxie n'a pas été démontrée chez des patients porteurs d'anomalies cardiaques à risque d'endocardite (Oliver, 2004). Un nombre important de personnes doit recevoir une prophylaxie afin de prévenir l'endocardite chez un petit nombre (Duval, 2006). Pour ces raisons, certains auteurs recommandent une prophylaxie lors d'interventions dentaires seulement chez les patients à risque élevée (Gould, 2006). Cette opinion ne fait pas encore l'unanimité (Bonow, 2006 ; Horstkotte, 2004). Les recommandations (tableaux 53.7 à 53.10) ont été extrapolées à partir d'études humaines rétrospectives, de quelques cas cliniques rapportés et de modèles animaux d'endocardite. La fréquence de bactériémie et d'endocardite est plus grande pour les interventions orales

Tableau 53.7. Situations cliniques où l'administration d'antibioprophylaxie est recommandée (d'après Horstkotte, 2004 ; Bonow, 2006).

Risque élevé	Prothèses valvulaires, incluant les bioprothèses Épisode précédent d'endocardite Malformations congénitales cardiaques cyanosantes (ex. : tétralogie de Fallot, transposition des grands vaisseaux, ventricule unique) Shunts systémiques-pulmonaires construits chirurgicalement
Risque modéré	Autres malformations congénitales telles que coarctation de l'aorte ou valve aortique bicuspidé* Dysfonctions valvulaires acquises significatives (ex. : rhumatisme articulaire aigu) Cardiomyopathie hypertrophique obstructive Prolapsus de la valve mitrale avec régurgitation mitrale et/ou épaissement des feuillets

*Excluant une communication interauriculaire isolée, une communication interauriculaire ou interventriculaire ou un canal artériel plus de six mois après correction chirurgicale réussie, le prolapsus de la valve mitrale sans régurgitation, le rhumatisme articulaire aigu sans dysfonction valvulaire, les souffles cardiaques fonctionnels, la maladie de Kawasaki sans dysfonction valvulaire, les défibrillateurs ou électrostimulateurs cardiaques implantés.

Tableau 53.8. Procédures thérapeutiques ou diagnostiques où l'antibioprophylaxie est recommandée (d'après Bonow, 2006).

Dentaire* ** ***	– Extractions – Interventions périodontiques – Pose d'un implant dentaire ou réimplantation d'une dent – Traitement de canal ou chirurgie en deçà de l'apex – Placement de bandelettes antibiotiques sous les gencives – Pose initiale de bandes orthodontiques – Injection intraligamentaire d'anesthésiques locaux – Nettoyage des dents et d'implants lorsqu'un saignement est anticipé
Respiratoire**	– Amygdalectomie et/ou adénoïdectomie – Chirurgies impliquant la muqueuse respiratoire – Bronchoscopie à l'aide d'un bronchoscope rigide
Digestive****	– Sclérothérapie de varices œsophagiennes (excluant la ligature) – Dilatation de stricture œsophagienne – Cholangiographie endoscopique rétrograde lors d'obstruction biliaire – Chirurgie du tractus biliaire ou de la muqueuse intestinale
Génito-urinaire*****	– Chirurgie de la prostate – Cystoscopie – Dilatation urétrale

* La prophylaxie est recommandée pour les sujets à risque élevé ou modéré (voir texte).

** En cas de saignement imprévu, la prophylaxie antibiotique peut être administrée dans les 2 heures suivant l'intervention, sans perte d'efficacité.

*** Certaines interventions dentaires sans risque de saignement (ex. : caries superficielles) peuvent être exécutées sans antibioprophylaxie préalable (Gould, 2006).

**** La prophylaxie est recommandée pour les sujets à risque élevé et optionnelle pour les sujets à risque modéré.

***** Lors d'infection urinaire ou de bactériurie asymptomatique, la stérilisation de l'urine à l'aide d'un antibiotique approprié est préférable avant toute intervention.

et dentaires, suivies des interventions génito-urinaires, puis de celles impliquant le tractus digestif (Bonow, 2006). Lorsqu'un acte invasif est exécuté à travers la peau et que celui-ci a été effectué en respectant les règles d'asepsie chirurgicale, le risque de bactériémie est faible (Gould, 2006).

Une hygiène dentaire déficiente ou des infections périodontiques ou périapicales peuvent être à l'origine de bactériémies et ce, même en l'absence d'actes invasifs buccaux. L'emploi préintervention dentaire de rince-bouche antibactérien peut contribuer à diminuer le risque de bactériémie (par exemple, 15 mL de chlorhexidine en rince-bouche pendant 30 secondes avant l'intervention). Le tableau 53.9 résume les schémas antibiotiques recommandés avant une intervention dentaire, au niveau des voies respiratoires ou de l'œsophage. Les streptocoques *viridans* sont les plus fréquemment impliqués dans la survenue d'endocardite bactérienne après ces interventions. Ainsi, les schémas prophylactiques proposés ont été conçus en ce sens. L'amoxicilline et la pénicilline V sont d'efficacité égale contre le streptocoque *viridans*; toutefois, on préfère l'amoxicilline qui, grâce à une meilleure biodisponibilité et une plus longue demi-vie d'élimination, procure des concentrations plasmatiques plus élevées et plus soutenues.

Les endocardites survenant suite à une intervention au niveau génito-urinaire ou digestif sont généralement causées par *Enterococcus faecalis*. Ainsi, les schémas prophylactiques à administrer avant ces actes visent ce micro-organisme. Une culture d'urine négative est néces-

saire avant toute intervention urologique (Bonow, 2006). Le tableau 53.10 résume les différents schémas prophylactiques recommandés avant toute intervention digestive ou génito-urinaire. L'ajout de gentamicine a pour objectif une couverture optimale et synergique de l'entérocoque.

Il est à noter que les indications et régimes de prophylaxie présentés dans les tableaux 53.7 à 53.10 ont été tirés des recommandations de l'*American College of Cardiology* *American Heart Association* appliquées aux États-Unis et au Canada et de l'*European Society of Cardiology* appliquée en Europe. Des variations de ces recommandations peuvent exister d'un pays à l'autre (Gould, 2006).

Situations particulières

Il convient de mentionner deux situations particulières :

- si un patient utilise un antibiotique en prophylaxie d'une autre infection (ex. : pénicilline V en prévention du rhumatisme articulaire aigu), il est préférable de donner quand même une prophylaxie contre l'endocardite bactérienne. Il est alors nécessaire d'utiliser un agent d'une classe différente (ex. : azithromycine) du fait du risque de sélection de micro-organismes résistants qui peuvent se développer après exposition prolongée à un antibiotique (Bonow, 2006);
- lors de l'administration d'une prophylaxie chez le patient sous anticoagulant, on préférera la voie orale ou IV à la voie IM, car cette dernière accroît le risque d'hématomes.

Tableau 53.9. Antibiotrophylaxie lors d'interventions orales, respiratoires ou œsophagiennes. Recommandations de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* et de l'*European Society of Cardiology* (Bonow, 2006 ; Horstkotte, 2004).

Conditions cliniques	Médicaments et posologies
Régime usuel	amoxicilline 2 g (enfants 50 mg/kg) <i>per os</i> une heure avant l'intervention
Si la voie orale est impossible	amoxicilline ou ampicilline 2 g (enfants 50 mg/kg) IM ou IV 30 min avant la procédure
Allergie à la pénicilline	clindamycine 600 mg (enfants 20 mg/kg) <i>per os</i> une heure avant la procédure ou céphalexine/céfadroxil* 2 g (enfants 50 mg/kg) <i>per os</i> une heure avant l'intervention ou azithromycine/clarithromycine 500 mg (enfants 15 mg/kg) <i>per os</i> une heure avant l'intervention
Allergie à la pénicilline et voie orale impossible	clindamycine 600 mg (enfants 20 mg/kg) IV 30 min avant l'intervention ou céfazoline* 1 g (enfants 25 mg/kg) IM ou IV 30 min avant l'intervention

* Employer les céphalosporines seulement si l'hypersensibilité à la pénicilline n'est pas de type anaphylactique.

Tableau 53.10. Antibiotrophylaxie lors d'interventions digestives ou génito-urinaires. Recommandations de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* et de l'*European Society of Cardiology* (Bonow, 2006 ; Horstkotte, 2004).

Conditions cliniques	Médicaments et posologies
Sujets à haut risque*	amoxicilline ou ampicilline 2 g (enfants 50 mg/kg) IM/IV plus gentamicine 1,5 mg/kg (max. 120 mg) IV/IM 30 min avant l'intervention ; 6 heures plus tard, ampicilline 1 g (enfants 25 mg/kg) IM/IV/ <i>per os</i> ou amoxicilline 1 g (enfants 25 mg/kg) <i>per os</i>
Sujets à haut risque* et allergiques à la pénicilline	vancomycine 1 g (enfants 20 mg/kg) IV en 1-2 heures plus gentamicine 1,5 mg/kg IV/IM (max. 120 mg) complété 30 min avant le début de l'intervention
Sujets à risque modéré*	amoxicilline 2 g (enfants 50 mg/kg) IV/ <i>per os</i> une heure avant l'intervention ou ampicilline 2 g (enfants 50 mg/kg) IM/IV 30 min avant l'intervention.
Sujets à risque modéré* et allergiques à la pénicilline	vancomycine 1 g (enfants 20 mg/kg) IV en 1-2 heures complété 30 min avant le début de l'intervention

* Voir tableau 53.7.

Prévention de l'endocardite sur prothèse valvulaire

Avant un remplacement de valve cardiaque, l'administration d'une antibiotrophylaxie permet de prévenir la colonisation de la prothèse nouvellement implantée et l'infection de la plaie elle-même. L'infection peut être acquise par voie aérienne au moment de l'opération, mais aussi par voie hématogène à partir d'une infection postopératoire métastatique (Bayer, 1990). L'antibiotique doit être présent dans le sang et les tissus en quantité suffisante au moment de l'incision. La prophylaxie préopératoire vise le *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. En règle générale, une céphalosporine de première génération est suffisante. Toutefois, dans les rares cas où les unités de soins ont une incidence élevée de SRM documentée, la vancomycine est utilisée en première intention. La prophylaxie est de courte durée (24 heures maximum postchirurgie) afin de diminuer le risque de sélection de souches résistantes. Comme les micro-organismes oraux sont une cause fréquente d'endocardite, il convient, si possible, d'exécuter tout traitement dentaire avant un remplacement valvulaire et ce afin de

diminuer le risque d'endocardite postopératoire. Contrairement à certaines malformations congénitales, le risque à long terme d'endocardite bactérienne s'accroît après une chirurgie de remplacement valvulaire (Gould, 2006).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Pour les différents antibiotiques utilisés dans le traitement ou la prophylaxie des endocardites bactériennes et leurs posologies, se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION ET PLAN DE SUIVI

Le suivi de l'état clinique et hémodynamique est essentiel chez un patient atteint d'endocardite et permettra une

détection précoce des complications (ex. : embolie), de la résistance au traitement (ex. : fièvre persistante) et des effets indésirables au traitement (ex. : éruptions cutanées). Des hémocultures doivent être prélevées pendant le traitement afin de confirmer l'efficacité de l'antibiothérapie et ce, particulièrement chez les patients présentant une récurrence ou une persistance de fièvre. Des hémocultures doivent également être prélevées dans les huit semaines suivant la fin du traitement puisque les rechutes sont fréquentes. Afin de s'assurer de la disparition de l'infection, le pharmacien-clinicien doit également suivre l'évolution des symptômes, la formule sanguine complète, notamment le décompte leucocytaire, la créatinine, l'urée plasmatique et les enzymes hépatiques.

Il est parfois recommandé de déterminer le pouvoir bactéricide du sérum chez les patients traités pour une endocardite où la bactérie en cause a été identifiée (voir chapitre 45, « Principes d'utilisation des antibiotiques »). Dans le cas de l'endocardite bactérienne, on vise des titres d'au moins 1 : 32 en résiduel (creux plasmatique) et de 1 : 64 pour le pic afin de s'assurer du succès thérapeutique (Weinstein, 1985).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

CONSEILS AU PATIENT

Contrôle des facteurs déclenchants

Il est recommandé à tout patient à risque d'endocardite de conserver la meilleure hygiène buccale et dentaire possible. De plus, ces patients doivent être informés de leur pathologie cardiaque, du risque de développer une endo-

cardite bactérienne qui en découle et de la nécessité d'en informer leur médecin ou leur dentiste avant tout acte invasif. Le patient porteur d'une prothèse valvulaire doit également être sensibilisé au risque d'endocardite et en connaître les signes avant-coureurs. Le patient édenté doit consulter son dentiste lorsque ses prothèses dentaires sont inconfortables, afin de prévenir la formation d'ulcères buccaux et le risque de bactériémie transitoire.

Savoir identifier les signes de détérioration

La possibilité d'antibiothérapie ambulatoire pour certains cas d'endocardite bactérienne implique une sélection rigoureuse des sujets. En effet, le risque de développer une insuffisance cardiaque suite à un dysfonctionnement valvulaire ou de souffrir d'une embolie limite le nombre de patients éligibles. Il convient donc de stabiliser le patient à l'hôpital, d'amorcer le traitement et de faire l'enseignement nécessaire. Cet enseignement doit porter sur l'administration adéquate de l'antibiotique et les signes et symptômes de détérioration comme la dyspnée, une récurrence de fièvre, de frissons ou une altération des fonctions mentales.

Informé sur la thérapeutique et son administration

Si la ceftriaxone est choisie, le patient devrait être avisé que l'administration IM peut être douloureuse. Cet inconfort peut être diminué en la diluant avec de la lidocaïne 1 %. Si la ceftriaxone IV est choisie, le patient doit être capable de préparer et de s'injecter le produit en respectant les règles de base d'asepsie. Cet enseignement est généralement fait par une infirmière et/ou un pharmacien, avant que le patient ne quitte l'hôpital. Si un antibiotique est donné en prophylaxie, le patient doit bien comprendre la nécessité d'administrer le produit avant l'intervention, dans les délais prévus dans les tableaux 53.9 et 53.10.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Endocardite bactérienne

Il s'agit d'une infection de l'endocarde recouvrant les valves cardiaques et la région périvalvulaire. Il s'agit d'une maladie grave qui nécessite un traitement antibiotique, par voie parentérale et de longue durée. Pour qu'une endocardite se développe, il faut une lésion cardiaque sous-jacente entraînant des turbulences dans le flot sanguin (ex. : valvulopathie) et une bactériémie transitoire.

Les symptômes s'expliquent par la destruction et le dysfonctionnement valvulaire, par l'embolisation de matériel infectieux ou de complexes immuns circulants et par l'ensemencement périodique du sang à partir des végétations cardiaques.

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont, en ordre décroissant de fréquence : streptocoques viridans, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus sp.*

Stratégie thérapeutique

Le choix du schéma antibiotique approprié se fera selon trois critères :

1. le micro-organisme en cause et son profil de sensibilité aux antibiotiques,
2. l'activité et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiotique,
3. la présence ou non d'une prothèse valvulaire. Les toxicomanes et les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques sont plus susceptibles de contracter une endocardite à SRM.

La pénicilline et la ceftriaxone sont les agents de choix contre le streptocoque viridans. La ceftriaxone offre l'avantage d'une administration IM/IV quotidienne qui facilite le traitement ambulatoire.

Une pénicilline antipénicillinase ou une céphalosporine de première génération, avec ou sans gentamicine, est le traitement de choix contre le staphylocoque sensible à la méthicilline. Dans le cas d'un SRM ou lors d'allergie aux β -lactamines, la vancomycine devient, la plupart du temps, la seule alternative. L'entérocoque est résistant, mais répond le plus souvent à quatre à six semaines d'une association comprenant la pénicilline G, l'ampicilline ou l'amoxicilline et la gentamicine.

L'endocardite sur valve prothétique regroupe la forme précoce ou tardive, selon que l'infection survient durant les 60 premiers jours ou plus de 60 jours après la chirurgie, respectivement. Le staphylocoque, souvent résistant à la méthicilline, est fréquemment l'agent étiologique. La chirurgie est fréquemment nécessaire avec une triple association antibiotique : (cloxacilline ou nafcilline ou vancomycine + rifampicine + gentamicine).

Stratégie prophylactique

Certaines interventions thérapeutiques ou diagnostiques peuvent provoquer une bactériémie transitoire. La décision d'administrer une antibioprophylaxie dépend :

1. du risque de développer une endocardite selon la pathologie cardiaque de base (ex. : valvulopathies),
2. de la morbidité anticipée si une endocardite était contractée,
3. du risque de bactériémie spécifique à chaque intervention.

Un ou deux antibiotiques sont administrés 30 à 60 minutes avant l'intervention afin d'obtenir des concentrations sanguines et tissulaires adéquates au début et immédiatement après l'intervention. Occasionnellement, une seconde dose est donnée six heures plus tard.

Optimisation thérapeutique

L'optimisation posologique est particulièrement importante chez les sujets atteints d'insuffisance rénale et traités avec la gentamicine et la vancomycine. Le suivi clinique et hémodynamique est essentiel chez un patient atteint d'endocardite et permet une détection précoce des complications (ex. : embolie), de la résistance au traitement (ex. : fièvre persistante) et des effets indésirables au traitement (ex. : éruptions cutanées). Les patients à risque d'endocardite doivent conserver la meilleure hygiène bucco-dentaire possible. De plus, ils doivent être informés de leur pathologie cardiaque, du risque d'endocardite bactérienne qui en découle, et de la nécessité d'en informer leur médecin ou dentiste avant toute intervention invasive, afin qu'une prophylaxie appropriée soit administrée.

ÉTUDE D'UN CAS CLINIQUE

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Endocardite infectieuse. R.P. est une femme de 32 ans, mère de 2 enfants, qui se présente à la salle d'urgence pour une douleur au membre inférieur gauche, avec fièvre et frissons. La patiente vit de façon précaire et présente une histoire d'asthme, d'abus de drogues IV (cocaïne et héroïne) en sevrage depuis un mois, de prostitution occasionnelle et de tentatives suicidaires. L'état de la patiente s'est détérioré considérablement depuis une semaine. La douleur, d'apparition subite, est localisée au creux poplité gauche. Elle est accrue à la marche et s'accompagne d'engourdissements du pied gauche. La patiente ne présente ni dyspnée, ni œdème des membres inférieurs, mais de la tachypnée à l'effort. Les signes vitaux sont normaux, à l'exception de la fréquence cardiaque qui est à 105 bpm. L'examen physique révèle un souffle systolique et diastolique, un troisième bruit cardiaque, des pouls diminués sous le genou gauche et une douleur à la palpation en postérieur. Le pied gauche est froid et on peut observer des pétéchies sur le thorax.

Les électrolytes, les enzymes hépatiques, l'urée et la créatinine sont normaux. Les leucocytes sont à $12,8 \times 10^9/L$ (neutrophiles : 0,79), l'hémoglobine est à 100 g/L, normochrome et normocytaire, et les plaquettes à $260 \times 10^9/L$. L'analyse urinaire révèle des leucocytes, des érythrocytes, une protéinurie (+), des cellules épithéliales et des bactéries. Des prélèvements ont été réalisés pour hémocultures. La radiographie pulmonaire démontre une légère cardiomégalie et un peu de congestion pulmonaire. Le médecin suspecte une endocardite bactérienne.

QUESTIONS

1. Pouvez-vous expliquer les symptômes de la patiente?
2. Quels sont les facteurs prédisposants d'endocardite que présente cette patiente?
 - a) L'abus de drogues IV.
 - b) Le manque d'hygiène lié à la précarité.
 - c) L'asthme.
 - d) Le sexe féminin.
3. Quels examens supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer le diagnostic d'endocardite bactérienne?
 - a) Des hémocultures en série.
 - b) Un ionogramme.
 - c) Une échocardiographie.
 - d) Une artériographie.

4. Quels sont les micro-organismes potentiellement en cause?

- a) Staphylocoque.
- b) *Enterobacteriaceae*.
- c) *Streptococcus viridans*.
- d) *Haemophilus influenzae*.

L'échocardiographie révèle que les cavités cardiaques sont de taille normale avec une fraction d'éjection de 60 %, une fonction diastolique normale, une valve aortique remaniée avec possibilité de végétation projetant dans la chambre de chasse, une insuffisance aortique modérée et une insuffisance mitrale légère sans évidence de végétation. La valve tricuspide est normale. Lors de l'artériographie du membre inférieur gauche, on observe un arrêt d'opacification de l'artère poplitée, compatible avec une embolie septique.

5. Parmi les antibiothérapies empiriques suivantes, lesquelles vous paraissent possibles?

- a) Pénicilline G sodique + gentamicine.
- b) Cloxacilline + gentamicine.
- c) Vancomycine + gentamicine.
- d) Amoxicilline + gentamicine.
- e) Ceftriaxone + gentamicine.

Après 2 jours de traitement, deux des trois hémocultures reviennent positives pour *Streptococcus sanguis*, sensible à la pénicilline. De plus, la culture de l'embolie septique excisée révèle une prédominance de *S. sanguis*.

6. Quels schémas thérapeutiques peuvent alors être adoptés?

- a) Ceftriaxone IV seule pendant quatre semaines.
- b) Imipénem IV plus gentamicine IV pendant deux semaines.
- c) Pénicilline G IV plus gentamicine IV pendant deux semaines.
- d) Vancomycine IV pendant 4 semaines, si allergie aux β -lactamines.
- e) Vancomycine IV plus gentamicine IV pendant 6 semaines.

La patiente reçoit alors l'association pénicilline G (12 MU/jour) + gentamicine (3 mg/kg/j).

7. Parmi les examens cliniques et biologiques suivants, lesquels doivent faire partie du suivi de cette patiente?

- a) Détermination des concentrations plasmatiques de gentamicine.
- b) Hémocultures de contrôle.
- c) Détermination des concentrations plasmatiques de pénicilline G.
- d) Créatinine sérique.
- e) Pouvoir bactéricide du sérum.

8. Si R.P. devait subir une extraction dentaire, quelle antibioprophylaxie recommanderiez-vous avant l'intervention?

- b) Vancomycine 1 g IV en absence d'allergie à la pénicilline.
- b) Amoxicilline, 2 à 3 g *per os* en absence d'allergie à la pénicilline.
- c) Clindamycine, 600 mg *per os* en cas d'allergie à la pénicilline.
- d) Amoxicilline, 2 g IV en absence d'allergie à la pénicilline.
- e) Clindamycine, 600 mg IV en cas d'allergie à la pénicilline.

RÉPONSES

1. R.P. présente une embolie septique du membre inférieur gauche. La température, les frissons et la leucocytose sont des conséquences de la bactériémie provenant de l'ensemencement constant du sang à partir de la végétation cardiaque. La tachypnée, la tachycardie, le souffle, le troisième bruit cardiaque et la congestion pulmonaire à la radiographie sont des signes d'insuffisance cardiaque, une conséquence du dysfonctionnement de la valve aortique. L'analyse d'urine anormale peut provenir d'une atteinte glomérulaire secondaire à la déposition de complexes immuns circulants ou d'une infection urinaire primaire ou secondaire à l'endocardite. Les pétéchies s'expliquent par une vasculite locale ou des microembolies.

2. a), b)

L'abus de drogues IV et le manque d'hygiène.

3. a), c), d)

Des hémocultures en série sont essentielles avant le début des antibiotiques. L'identification du pathogène et l'antibiogramme permettront plus tard de mieux cibler le traitement. Une échocardiographie permettra de confirmer le dysfonctionnement, avec ou sans végétation, de la valve aortique. De plus, à cause de l'embolie au membre inférieur, on devra réaliser une artériographie avec embolectomie et culture de l'embolus. À

noter que l'artériographie n'est pas requise pour le diagnostic d'endocardite.

4. a), c)

Du fait de l'histoire et des habitudes de vie de R.P., la présence de staphylocoque ou de streptocoque *viridans* doit être suspectée et ces derniers doivent être couverts par l'antibiothérapie initiale.

5. c)

Les schémas a) et d) ne couvrent pas les staphylocoques alors que b) ne couvre pas les streptocoques *viridans*. Une infection à staphylocoque résistant doit être suspectée chez les toxicomanes IV et les porteurs de valves prothétiques.

De ce fait, la vancomycine doit être préférée, associée à un aminoside. Si l'incidence de SRM dans le milieu est faible, on peut soit ajouter la nafcilline ou la cloxacilline à la pénicilline + gentamicine, soit remplacer la pénicilline par de l'ampicilline/sulbactam ou de la pipéracilline/tazobactam + gentamicine. Si le milieu présente une prévalence accrue de SRM, la vancomycine sera alors privilégiée.

6. a), c), d)

Comme cette patiente risque de vouloir quitter l'hôpital prématurément et que sa fonction rénale est normale, on pourrait favoriser le schéma c).

7. a), b), d)

Le pharmacien doit suivre les paramètres suivants : signes vitaux, signes et symptômes d'infection en plus de ceux d'insuffisance cardiaque, contrôle de la douleur à la jambe, créatinine sérique, leucocytes, et hémoculture de contrôle huit semaines post-traitement.

Les concentrations plasmatiques de gentamicine devront être vérifiées afin de s'assurer de concentrations efficaces et d'éviter la toxicité.

8. b), c)

Amoxicilline 2-3 g *per os* une heure avant l'intervention. Si elle présente une allergie aux β -lactamines, on pourra administrer de la clindamycine 600 mg *per os*, de l'azithromycine ou de la clarithromycine 500 mg *per os* une heure avant la procédure.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AGNIHOTRI A.K., MCGIFFIN D.C., GALBRAITH A.J., O'BRIEN M.F. — The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995, 110, 1708-1724.

BADDOUR M., WILSON W.R., BAYER A.S., FOWLER V.J.JR., BOLGER A.F., LEVISON M.E. *et al.* — Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals. From the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki

disease, Council on Cardiovascular disease in the young, and the Councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association. *Circulation*, 2005, 111, e394-e433.

BARRIERE S.L. — Monotherapy versus combination antimicrobial therapy : a review. *Pharmacotherapy*, 1991, 11 (2), 64S-71S.

BASHORE T.M., CABELL C., FOWLER JR. V. — Update on infective endocarditis. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2006, 31, 274-362.

- BAYER A.S., NELSON R.J., SLAMA T.G. — Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. *Chest*, 1990, 97, 1203-1207.
- BERTRAND X., COSTA Y., PINA P. — Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998-2003. *Med. Mal. Infect.*, 2005, 35, 329-334.
- BEYON R.P. — Infective endocarditis. *B.M.J.*, 2006, 333, 334-339.
- BHANJI S., WILLIAMS B., SHELLER B., ELWOOD T., MANDL L. — Transient bacteremia induced by toothbrushing a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. *Pediatr. Dent.*, 2002, 24, 295-299.
- BLATTER M., FRANCIOLI P. — Endocarditis prophylaxis : from experimental models to human recommendation. *Eur. Heart J.*, 1995, 16 (suppl. B), 107-109.
- BONOW R.O., CARABELLO B.A., CHATTERJEE K., DE LEON A.C. JR., FAXON D.P., FREED M.D. *et al.* — ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*, 2006, 114, e84 — e231.
- BOUZA E., MENASALVAS A., MUNOZ P., VASALLO F.J., DEL MAR MORENO M., GARCIA FERNANDEZ M.E. — Infective endocarditis — a prospective study at the end of the twentieth century : new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medecine (Baltimore)*, 2001, 80, 298-307.
- CABELL C.H., JOLLIS J.G., PETERSON G.E., COREY G.R., ANDERSON D.J., SEXTON D.J. *et al.* — Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 90-94.
- CASTILLO J.C., AQUITA M.P., TORRES F. *et al.* — Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 93, 1185-1187.
- CHAMBERS H.F., MILLER R.T., NEWMAN M.D. — Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers : two-week combination therapy. *Ann. Int. Med.*, 1988, 109, 619-624.
- DE GEVIGNEY G., POP C., DELAHAYE J.-P. — The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur. Heart J.*, 1995, 16 (suppl. B), 7-14.
- DODEK P., PHILIPS P. — Questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin in staphylococcal endocarditis : treatment based on skin-test results versus empirical alternative treatment — a decision analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 1251-1256.
- DREW H.R., PERFECT JR., SRINATH L., KURKIMILIS E., DOWZICKY M., TALBOT G.H. *et al.* — Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, 46, 775-784.
- D'UDEKEM Y., DAVID T.E., FEINDEL C.M., ARMSTRONG S., SUN Z. — Long-term results of surgery for active infective endocarditis. *Eur. J. Thor. Surg.*, 1997, 11, 46-52.
- DURACK D.T. — Prevention of infective endocarditis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 38-44.
- DURACK D.T., LUKES A.S., BRIGHT D.K. — New criteria for diagnosis of infective endocarditis : utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am. J. Med.*, 1994, 96, 200-209.
- DUVAL X., ALLA F., HOEN B., DANIELOU F., LARRIEU S., DELAHAYE F. *et al.* — Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 42, e102-107.
- FALAGAS M.E., GIANNPOULOU K.P. *et al.* — Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia : a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, 60, 7-19.
- FALAGAS M.E., MANTA K.G., NTZIORA F., VARDAKAS K.Z. — Linezolid for the treatment of patients with endocarditis : a systematic review of the published evidence. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 58, 273-280.
- FANTIN B., CARBON C. — *In vivo* antibiotic synergism : contribution of animal models. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 907-912.
- FORTUN J., NAVAS E., MARTINEZ-BELTRAN J., PEREZ-MOLINA J., GUERRERO A. *et al.* — Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers : cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, 120-125.
- FOWLER V.G. JR., BOUCHER H.W., COREY G.R., ABRUTYN E., KARMEER A.W., RUPP M.E. *et al.* — *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group. — Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 653-665.
- FOWLER V.G. JR., MIRO J.M., HOEN B., CABELL C.H., ABRUTYN E., RUBINSTEIN E. *et al.* — *Staphylococcus aureus* endocarditis : a consequence of medical progress. *JAMA*, 2005, 293, 3012-3021.
- FRANCIOLI P., ETIENNE J., HOIGNÉ R., THYS J.-P., GERBER A. — Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. *JAMA*, 1992, 267, 264-267.
- FRANCIOLI P., RUCH W., STAMBOULIAN D. *et al.* — Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days : a prospective multicenter study. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 1406-1410.
- GOULD F.K., ELLIOTT T.S., FOWERAKER J., FULFORD M., PERRY J.D., ROBERTS G.J. *et al.* — Guidelines for the prevention of endocarditis : report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 57, 1035-1042.
- HABIB G. — Management of infective endocarditis. *Heart*, 2006, 92, 124-130.
- HASBUN R., VIKRAM H.R., BARAKAT L.A., BUENCONSEJO J., QUAGLIARELLO V.J. — Complicated left-sided native valve endocarditis in adults : risk classification for mortality. *JAMA*, 2003, 289, 1933-1940.
- HELDMAN A.W., HARTERT T.V., RAY S.C., DAOUD E.G., KOWALSKI T.E., POMPILI V.J. *et al.* — Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users : prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am. J. Med.*, 1996, 101, 68-76.
- HILF M., YU V.L., SHARP J., ZURAVLEFF J.J., KORVICK J.A., MUDER R.R. — Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am. J. Med.*, 1989, 87 (5), 540-546.
- HOEN B., ALLA F., SETTON-SUTY C., BEGUINOT I., BOUVET A., BRIANÇON S. *et al.* — Association pour l'étude de la prévention de l'endocardite infectieuse (AEPEI) study group. — Changing profile of infective endocarditis : results of a 1-year survey in France. *JAMA*, 2002, 288, 75-81.

- HOEN B. — Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis : an update. *Heart*, 2006, 92, 1694-1700.
- HORSTKOTTE D., FOLLATH F., GUTSCHIK E., LENGUEL M., OTO A., PAVIE A. *et al.* — Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary ; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.*, 2004, 25 (3), 267-276.
- KLEIN R.S., CATALANO M.T., EDBERG S.C., CASEY J.I., STEIBIGEL N.H. — *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann. Intern. Med.*, 1979, 91, 560-562.
- KORZENIOWSKI O., SANDE M.A. — Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts : a prospective study. *Ann Intern Med* 1982, 97,496-503.
- LE T., BAYER A.S. — Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 615-621.
- LEPELLETIER D. — *Staphylococcus aureus* résistant à la métilciline : incidence, facteurs de risque de colonisation et intérêt du dépistage systématique en unité de soins intensifs et réanimation. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2006, 25, 626-632.
- LEVINE D.P., FROMM B.S., REDDY B.R. — Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, 674-680.
- LI J.S., SEXTON D.J., MICK N. *et al.* — Proposed modifications to the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 633-621.
- LOWY F.D. — *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 520-532.
- MATHEW J., ADDAI T., ANAND A., MORROBEL A., MAHESHWARI P., FREELS S. — Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch. Int. Med.*, 1995, 155, 1641-1648.
- MICHEL P.L., ACAR J. — Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur. Heart J.*, 1995, 16 (suppl. B), 2-6.
- MOREILLON P., QUE Y.A. — Infective endocarditis *Lancet*, 2004, 363, 139-149.
- MYLONAKIS E., CALDERWOOD S.B. — Infective endocarditis in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1318-1330.
- OLAISON L., SCHADEWITZ K. ; SWEDISH SOCIETY OF INFETIOUS DISEASES QUALITY ASSURANCE STUDY GROUP FOR ENDOCARDITIS. — Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999 : can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, 159-166.
- OLIVER R., ROBERTS G.J., HOOPER L. — Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 2, CD003813.
- PIPER C., KÖRFER R., HORSTKOTTE D. — Prosthetic valve endocarditis. *Heart*, 2001, 85, 590-3.
- REYES M.P., BROWN W.J., LERNER A.M. — Treatment of patients with pseudomonas endocarditis with high dose aminoglycoside and carbenicillin therapy. *Medicine*, 1978, 57, 57-67.
- RIBERA E., GOMEZ-JIMENEZ J., CORTES E., DEL VALLE O., PLANES A., GONZALEZ-ALUJAS T. *et al.* — Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis : a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, 969-974.
- RIBERA E., MIRO J.M., CORTES E., *et al.* — Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 2043-50.
- RYBAK M.J., BOIKE S.C., LEVINE D.P., ERICKSON S.R. — Clinical use and toxicity of high-dose tobramycin in patients with pseudomonal endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1986, 17, 115-120.
- SEXTON D.J., TENENBAUM M.J., WILSON W.R., STECKELBERG J.M., TICE A.D., GILBERT D. *et al.* — Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27, 1470-1474.
- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Société française de cardiologie (SFC) — Prophylaxie de l'endocardite infectieuse, Recommandations 2002, Révision de la conférence de consensus de mars 1992. *Med. Mal. Inf.*, 2002, 32, 533-552.
- STEINBACH W.J., PERFECT J.R., CABELL C. H., FOWLER VG, COREY G.R., LI J.S. *et al.* — A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J. Infect.*, 2005, 51, 230-247.
- WEINSTEIN M.P., STRATTON C.W., ACKLEY A. *et al.* — Multi-center collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis. *Am. J. Med.*, 1985, 78 (2), 262-269.
- VIKRAM H.R., BUENCONSEJO J., HASBUN R., QUAGLIARELLO V.J. — Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis : a propensity analysis. *JAMA*, 2003, 290, 3207-3214.
- YU V.L., FANG G.D., KEYS T.F., HARRIS A.A., GENTRY L.O., FUCHS P.C. *et al.* — Prosthetic valve endocarditis : superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 58, 1073-1077.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1062
Physiopathologie	1062
Cellules cibles du virus de l'immunodéficience humaine	1062
Émergence de résistances	1062
CLINIQUE	1063
Classification de l'infection par le VIH	1064
Médicaments utilisés	1065
Mécanisme d'action en fonction des étapes du cycle réplcatif du virus de l'immunodéficience humaine	1065
Classification	1066
Relation structure-activité	1067
Pharmacocinétique	1070
Critères de choix thérapeutique	1073
Traitement antirétroviral initial	1073
Quand faut-il le débiter?	1073
Par quoi faut-il le débiter?	1073
Changement de traitement	1074
Quand faut-il le changer?	1074
Comment changer?	1074
Traitement de la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine	1074
Prophylaxie après accident d'exposition au VIH d'origine professionnelle ou non	1075
Prévention de la transmission materno-fœtale. Antirétroviraux et grossesse	1075
Utilisation des antirétroviraux chez l'enfant	1076
Poursuite chez l'enfant du traitement préventif de la transmission	1076
Prise en charge thérapeutique des enfants contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine	1076
Optimisation thérapeutique	1079
Optimisation posologique	1079
Posologies et plan de prises chez l'adulte	1079
Adaptation posologique	1080
Optimisation de l'administration	1082
Antirétroviraux et alimentation	1082
Voies d'administration	1083
Prévention de l'iatropathologie	1083
Risques majeurs	1083
Effets indésirables	1084
Associations médicamenteuses nécessitant des précautions ou des ajustements de doses	1086
Contextes pathologiques et antirétroviraux : conduites à tenir	1087
Conseils au patient	1088
Modalités de dispensation	1089
Antirétroviraux disposant d'une AMM	1089
Antirétroviraux disposant d'une ATU	1089
Antirétroviraux en essai clinique	1089
CE QU'IL FAUT RETENIR	1090
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1090
Références bibliographiques	1092

54

Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Isabelle Vincent

Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Bicêtre, AP-HP Paris, Kremlin-Bicêtre, France

Cécile Goujard

Praticien hospitalier, médecine interne, hôpital Bicêtre, AP-HP Paris, Kremlin-Bicêtre, France

Anne-Marie Taburet

Praticien hospitalier, pharmacien, hôpital Bicêtre, AP-HP Paris, Kremlin-Bicêtre, France

L'infection à VIH, de sa phase asymptomatique jusqu'au stade avancé de sida, est une pathologie pour laquelle l'évolution des connaissances est très rapide. Ce texte reflète l'état des connaissances à la date de sa rédaction (dernier trimestre 1998), et de sa deuxième mise à jour (2^e semestre 2006) qui a pu bénéficier des recommandations du dernier rapport d'experts (2006).

GÉNÉRALITÉS

Les premiers cas de sida, ou syndrome d'immunodéficience acquise, ont été décrits en juin 1981 aux États-Unis chez de jeunes homosexuels masculins, puis très rapidement également en Europe. Compte tenu des caractéristiques épidémiologiques de ce syndrome, un virus transmissible par voie sexuelle et par voie sanguine a été rapidement suspecté comme agent responsable. Le déficit immunitaire profond et la présence de polyadénopathies persistantes qui accompagnent le plus souvent cette maladie, ont orienté la recherche vers un virus dont le refuge serait les cellules immunes des organes lymphoïdes. C'est ainsi qu'à partir de cellules lymphoïdes ganglionnaires d'un patient fut identifié, dès 1983, un rétrovirus humain encore inconnu à l'époque, dénommé quelques années plus tard, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En 1985, la notion de variabilité génétique du VIH était évoquée par l'analyse de virus de différents patients et, en 1986, un second virus, apparenté au premier, mais génétiquement distinct, était découvert chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, et atteints eux aussi, d'un sida. Ces virus, de la même famille, furent alors dénommés VIH-1 et VIH-2.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le VIH est certainement, à l'heure actuelle, le virus humain ayant fait l'objet d'études les plus nombreuses et le mieux connu. Il affecte le système immunitaire en infectant les cellules centrales de ce système : les cellules porteuses du récepteur CD4, lymphocytes T CD4⁺ et cellules de la lignée monocyttaire et macrophagique présentatrices d'antigènes. Il s'ensuit un déficit de l'immunité cellulaire, d'évolution progressive dominé par un déficit à la fois quantitatif et qualitatif des lymphocytes CD4, cible principale du virus.

Les virus VIH ont une structure commune à tous les lentivirus, classés dans la famille des rétrovirus. Ils possèdent une enveloppe composée de deux glycoprotéines : la gp120 reconnaissant le récepteur cellulaire lymphocytaire CD4 et la gp41 transmembranaire qui assure la fusion virus/cellule cible. À l'intérieur, la capsid (protéine p24, protéine p17) renferme deux brins d'ARN génomique et trois enzymes : la transcriptase inverse, une intégrase et une protéase. Ce sont ces enzymes qui permettent la transcription du génome et l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire.

On peut schématiquement classer les étapes du cycle réplcatif du VIH en événements précoces et en événements tardifs (figure 54.1).

Les événements précoces sont :

- la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte : fixation du virus sur le récepteur cellulaire principal, le CD4, associé à un corécepteur membre de la famille des récepteurs des chimiokines, CCR-5 ou CXCR-4, puis fusion des membranes virale et cellulaire ;
- la rétrotranscription de l'ARN viral en un ADN complémentaire (grâce à la transcriptase inverse) ;
- l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte (grâce à l'intégrase).

Les événements tardifs sont :

- la fabrication des éléments constitutifs de nouveaux virions ;
- le découpage et l'assemblage des composants des nouvelles particules virales matures (grâce à la protéase) ;
- le bourgeonnement et la libération de virions matures infectieux.

Cellules cibles du virus de l'immunodéficience humaine

Ce sont essentiellement :

- les **lymphocytes CD4** dans lesquels le VIH se réplique rapidement. À ce jour, on considère que l'élément essentiel dans la pathogenèse du VIH est le niveau massif de la production virale et de son renouvellement. Les estimations actuelles suggèrent qu'au moins 10 milliards de particules de VIH sont produites et détruites chaque jour et que la demi-vie du virus dans le plasma est d'environ 6 heures ;
- les **cellules présentatrices d'antigène porteuses du récepteur CD4** telles que les macrophages, les cellules microgliales, les cellules de Langerhans ou encore les cellules dendritiques. Dans la plupart de ces cellules présentatrices d'antigène, le VIH se réplique peu. Le rôle de ces cellules et de leur infection persistante en tant que réservoir de virus est démontré. De plus, les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques jouent un rôle déterminant dans la transmission du virus au niveau des muqueuses génitales.

Émergence de résistances

Les enzymes de réplication du VIH (transcriptase inverse, ARN polymérase, etc.) ont la particularité de commettre un nombre d'erreurs relativement important (une erreur pour 1 000 nucléotides copiés). Cette particularité, associée à un taux de réplication extrêmement élevé, (demi-vie de quelques heures), explique la capacité du virus à s'adapter à son environnement : sélection de variants lui permettant d'échapper progressivement à la réponse immunitaire, sélection de mutants résistants qui lui permettent d'échapper à l'action des antirétroviraux. L'émergence de souches mutantes étant directement liée à la capacité de

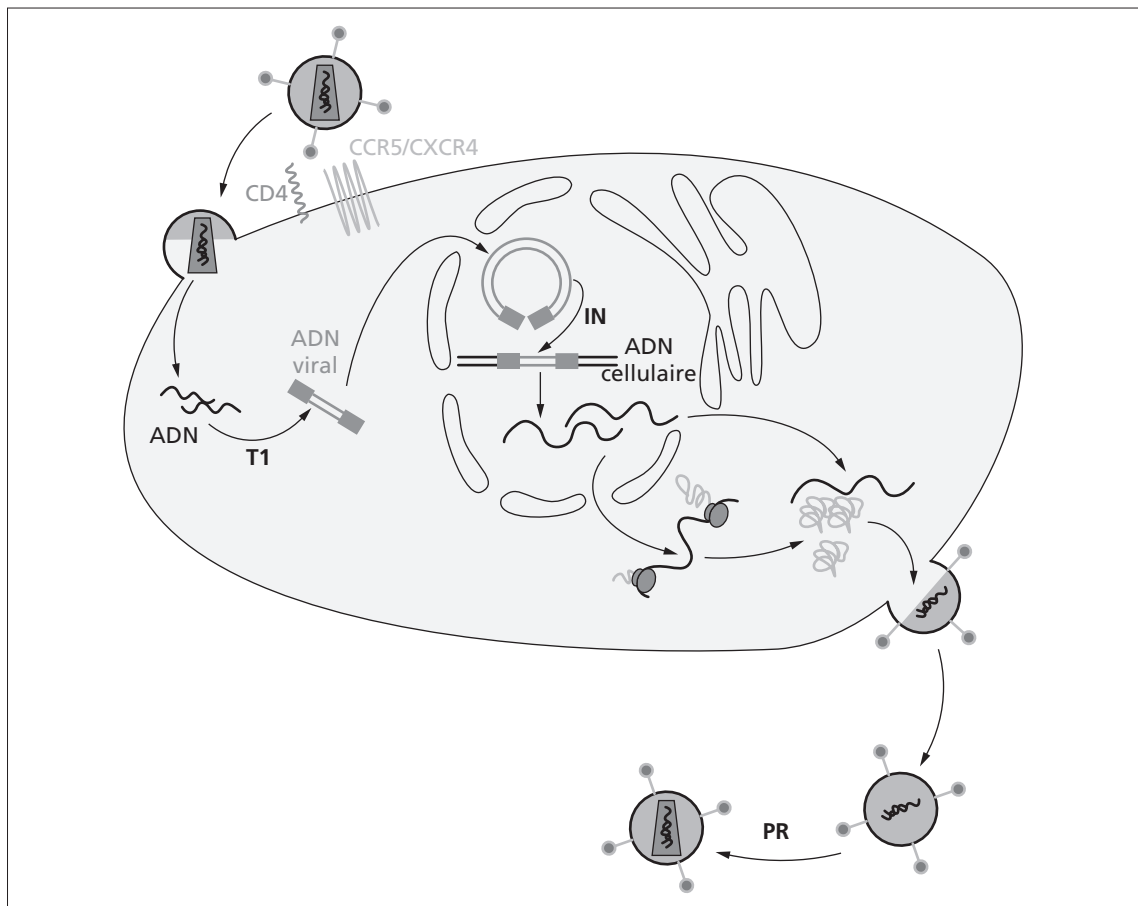


Figure 54.1. Cycle de réplication du VIH (d'après Mouscadet et Deprez, 2003).

TI : transcriptase inverse ; IN : intégrase virale ; PR : protéase virale.

réplication du virus, on comprend pourquoi une activité antivirale extrêmement puissante est nécessaire pour éviter la production de mutants résistants par pression de sélection.

CLINIQUE

Hormis les symptômes transitoires de la primo-infection, l'essentiel de la symptomatologie de l'infection par le VIH est en fait lié aux maladies opportunistes dont les manifestations cliniques sont extrêmement variées. L'évolution se fait schématiquement en trois phases : la primo-infection, le stade précoce et le stade avancé.

► Primo-infection

La primo-infection par le VIH est symptomatique dans 30 à 70 % des cas et survient dans les 2 à 4 semaines qui suivent l'exposition. La séroconversion est retardée par rapport à cette phase symptomatique. Les examens diagnostiques précoces sont la mesure de l'ARN VIH plas-

matique et/ou la recherche de l'antigénémie p24. Pendant cette phase, le niveau d'ARN viral plasmatique est souvent très élevé, pouvant atteindre plusieurs millions de copies/mL. À ce stade, la sérologie VIH est encore négative. Le tableau clinique le plus souvent retrouvé est un syndrome mononucléosique non spécifique (fièvre, adénopathies disséminées, pharyngite érythémateuse, rash cutané, manifestations neurologiques). L'aspect très banal de ce syndrome de primo-infection rend très probable sa sous-estimation. Quelle que soit la sévérité du syndrome clinique initial, celui-ci va disparaître spontanément dans des délais variables. La présence et la sévérité de cette phase clinique initiale sont corrélées à la rapidité d'évolution ultérieure. La sérologie VIH se positive dans un délai d'un mois suivant la contamination.

► Stade précoce

Il s'agit d'une phase peu ou pas symptomatique, s'accompagnant d'une perte moyenne de lymphocytes CD4 circulants de 60 à 80/mm³/an.

► Stade avancé et sida

Ce stade correspond à un degré d'immunodépression important, avec des lymphocytes CD4 < 200/mm³, qui favorise l'émergence de complications infectieuses et/ou tumorales, qui définissent le stade sida (pour syndrome d'immunodéficience acquis). Ces complications sont variées et peuvent toucher tous les appareils : pulmonaire, neurologique, digestive, cutanéomuqueux, ophtalmologique, etc.

Sans traitement, le temps médian entre la séroconversion et la survenue du sida est estimé, selon les études, entre 8 ans et 13 ans. Après le passage au sida et toujours en l'absence de traitement, la progression vers le décès survient rapidement avec une médiane de survie de 9 mois et la plupart des patients a une espérance de vie inférieure à 2 ans. L'utilisation des traitements actuellement disponibles permet une restauration immunitaire, entraînant une diminution spectaculaire de la fréquence des infections opportunistes et une amélioration significative de la survie.

À ce titre, deux paramètres sont fondamentaux pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement :

- la mesure de l'ARN VIH plasmatique (charge virale) qui a une valeur prédictive quant à la vitesse de progression de la maladie (le déficit immunitaire progresse plus vite si la charge virale est élevée) et dont la variation sous traitement permet de prévoir l'efficacité à long terme de celui-ci. Des études ont montré qu'un

impact significatif sur la survie est associé à l'obtention d'un niveau d'ARN VIH au-dessous du seuil de 50 copies/mL (charge virale indétectable);

- le nombre de lymphocytes CD4 qui reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH. Prévenir leur diminution et restaurer un nombre > 350/mm³ sont les objectifs du traitement. C'est également en fonction du nombre de lymphocytes CD4 que sera instauré un traitement prophylactique des infections opportunistes.

CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH

L'infection par le VIH est classée en trois stades selon la classification CDC 1993 : A (asymptomatique), B (infections opportunistes mineures, pathologies favorisées ou aggravées par l'existence d'un déficit immunitaire, ou symptômes liés au VIH lui-même), C (infections opportunistes, cancers et pathologies liées au VIH lui-même) (voir tableau 54.1).

Ces catégories sont subdivisées en trois sous-catégories (1, 2 ou 3) en fonction du nombre de lymphocytes CD4 (voir tableau 54.2).

Lorsqu'un sujet a présenté une pathologie sida, il est classé définitivement dans cette catégorie.

Tableau 54.1. Stades cliniques et définition du sida chez l'adulte et l'adolescent en fonction de la symptomatologie.

Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C = sida
– Infection VIH asymptomatique – Lymphadénopathie persistante – Primo-infection symptomatique	– Angiomatose bacillaire – Candidose oropharyngée – Candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement – Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome <i>in situ</i> – Syndrome constitutionnel : fièvre (38,5 °C) ou diarrhée supérieure à 1 mois – Leucoplasie chevelue de la langue – Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome – Purpura thrombocytopénique idiopathique – Salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens – Neuropathie périphérique	– Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire – Candidose œsophagienne – Cancer invasif du col utérin – Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire – Cryptococcose extrapulmonaire – Cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois – Infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions) – Rétinite à CMV (avec altération de la vision) – Encéphalopathie due au VIH – Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ou infection bronchique, pulmonaire ou œsophagienne – Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire – Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois) – Sarcome de Kaposi – Lymphome de Burkitt – Lymphome immunoblastique – Lymphome cérébral primaire – Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i>, disséminée ou extrapulmonaire – Infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) – Pneumopathie bactérienne récurrente – Leuco-encéphalopathie multifocale progressive – Septicémie à salmonelle non typhi récurrente, – Toxoplasmose cérébrale – Syndrome cachectique dû au VIH

Tableau 54.2. Classification de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine pour les adultes et les adolescents.

Nombre de lymphocytes CD4	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique primo-infection ou LPG	(B) Symptomatique, sans critères (A) ou (C)	(C) Sida
> 500/mm ³	A1	B1	C1
200 à 499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

LPG : lymphadénopathie généralisée.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Ils agissent à différentes étapes du cycle réplcatif du VIH. À l'heure actuelle, les médicaments commercialisés appartiennent à trois classes pharmacologiques :

- les inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues nucléosidiques ou nucléotidique (INTI) ou non (INNTI), qui bloquent la transcription de l'ARN viral en ADN proviral ;
- les inhibiteurs de la protéase virale (IP) qui inhibent le clivage des protéines virales ;
- un inhibiteur d'entrée, l'enfuvirtide ou T20.

Sont en cours de développement :

- des inhibiteurs des récepteurs CCR-5 ;
- des inhibiteurs de l'intégrase qui bloquent l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire.

Les recommandations actuelles sont de traiter d'emblée par une « trithérapie » associant 2 INTI et un INNTI ou un IP. Les molécules actuellement disponibles ont une efficacité antivirale importante ; l'amélioration des formes galéniques et/ou l'utilisation de faibles doses de ritonavir afin d'améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et donc l'exposition aux molécules substrats du cytochrome P450 3A (CYP3A) permet de diminuer le nombre de prises ou d'unités à chaque prise et ainsi de favoriser l'observance, voire de limiter les effets indésirables.

La mise à disposition de médicaments dont la demi-vie plasmatique ou intracellulaire autorise une prise journalière est également un facteur d'amélioration de l'observance. Ainsi, l'éfavirenz est disponible en comprimés dosés à 600 mg (1 cp./j), le lopinavir/ritonavir en comprimés dosés à 200/100 mg (2 cp. matin et soir), le saquinavir en comprimés dosés à 500 mg (2 cp. matin et soir avec une gélule de ritonavir) et l'amprénavir sous forme de fosamprénavir dosé à 700 mg (équivalent à 600 mg d'amprénavir, 1 cp. matin et soir avec une gélule de ritonavir). Parmi les INTI, seules la zidovudine et la stavudine ne peuvent pas être administrées en 1 prise par jour.

Depuis la précédente édition, les médicaments suivants ont été retirés du marché (ou sont très peu utilisés) :

- zalcitabine (*Hivid*) ;
- delavirdine (*Rescriptor*) ;

- saquinavir capsule molle (*Fortovase*) ;
- amprénavir dosé à 150 mg (*Agénérase*), remplacé par la prodrogue, le fosamprénavir (*Telzir*), comprimé dosé à 700 mg (qui libère 600 mg d'amprénavir) ;
- ritonavir pleine dose pour son activité antirétrovirale.

Mécanisme d'action en fonction des étapes du cycle réplcatif du virus de l'immunodéficience humaine

► Médicaments inhibiteurs de la transcriptase inverse

• Analogues nucléosidiques (INTI) : zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, emtricitabine, abacavir ou nucléotidique : ténofovir

Les analogues nucléosidiques sont des prodrogues qui inhibent la réplication du virus VIH par l'intermédiaire de leur dérivé triphosphorylé intracellulaire. En se liant à la transcriptase inverse, ces dérivés empêchent l'incorporation du nucléoside naturel dans l'ADN viral et induisent la terminaison de l'élongation de sa chaîne puisqu'ils ne possèdent pas le groupement 3'hydroxy du nucléoside naturel qui permet la liaison à la base suivante.

Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénine (le phosphonométhoxypropyl-adénine ou PMPA). Le composé actif est le ténofovir diphosphate. In vitro, il présente une efficacité sur des virus résistants aux nucléosides.

• Analogues non nucléosidiques (INNTI) : névirapine, éfavirenz

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1 mais sont inactifs vis-à-vis du VIH-2. Ils diminuent l'activité de l'enzyme sans interférer avec la fixation de l'ARN viral, des amorces d'ADN ou des désoxynucléotides triphosphates. Ils ont la particularité de se fixer au niveau d'une poche hydrophobe adjacente au site catalytique de l'enzyme dont ils modifient la mobilité et la conformation. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistances en situation d'échec virologique.

- Médicaments inhibiteurs de la protéase (IP) :
indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir,
(fos)amprénavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir

À l'inverse des inhibiteurs de la transcriptase inverse actifs sur des cellules activées non encore infectées ou en voie de l'être, les inhibiteurs de protéase bloquent la phase tardive de la maturation virale. Ils sont donc actifs sur les cellules chroniquement infectées, telles que les lymphocytes CD4 activés produisant du virus, mais aussi sur des cellules simplement présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs produits par les gènes gag et pol, permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. En présence d'un inhibiteur de protéase, des virions immatures sont produits, incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Classification

Les médicaments actuellement commercialisés en France sont regroupés dans les tableaux 54.3 à 54.6, en fonction de leur classe pharmacologique.

Tableau 54.3. Inhibiteur d'entrée.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
enfuvirtide	Fuzeon	Solution injectable	90 mg/mL

Tableau 54.4. Analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI).

DCI	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
zidovudine (AZT)	Rétrovir	Gélule Gélule Comprimé Solution buvable Forme injectable	100 mg 250 mg 300 mg 1 g/100 mL flacon 200 mg
stavudine (d4T)	Zérit	Gélule Gélule Gélule Gélule Solution buvable	15 mg 20 mg 30 mg 40 mg 1 mg/mL
didanosine (ddI)	Videx	Comprimés pour susp. buvable Poudre pour sirop Gélules gastro-résistantes	25, 50, 100, 150, 200 mg 2 et 4 g (10 mg/mL) 125, 200, 250, 400 mg
lamivudine (3TC)	Epivir	Comprimé Solution buvable	150 mg et 300 mg 10 mg/mL
emtricitabine (FTC)	Emtriva	Comprimé sirop	200 mg 10 mg/mL
abacavir (ABC)	Ziagen	Comprimé Solution buvable	300 mg 20 mg/mL
AZT (300 mg) + 3TC (150 mg)	Combivir	Comprimé pelliculé	
AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg)	Trizivir	Comprimé	
3TC (300 mg) + ABC (600 mg)	Kivexa	Comprimé	
ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Viread	Comprimé	300 mg
FTC (200 mg) + TDF (300 mg)	Truvada	Comprimé	

Tableau 54.5. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

DCI	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
névirapine	Viramune	Comprimé Sirop	200 mg 10 mg/mL
éfavirenz	Sustiva	Gélule Gélule Sirop	200 mg 600 mg 30 mg/mL

54. Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 54.6. Inhibiteurs de protéase (IP).

DCI	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
saquinavir mésylate	<i>Inivrase</i>	Gélule	200 mg
ritonavir	<i>Norvir</i>	Gélule Solution buvable	100 mg 80 mg/mL
indinavir	<i>Crixivan</i>	Gélule	200 et 400 mg
nelfinavir	<i>Viracept</i>	Comprimé pelliculé Solution buvable	250 mg 50 mg/mL
lopinavir/ritonavir	<i>Kaletra</i>	Capsule molle Comprimé (<i>Meltrex</i>) Solution buvable	133,3 mg/33,3 mg 200 mg/50 mg 400 mg/100 mg pour 5 mL
amprénavir	<i>Agénérase</i>	Capsule Solution buvable	150 mg 15 mg/mL
fosamprénavir	<i>Telzir</i>	Comprimé Sirop	700 mg (600 mg amprénavir) 50 mg/mL
atazanavir	<i>Reyataz</i>	Comprimé Poudre	50, 100, 150 et 200 mg 50 mg/mesure
tipranavir	<i>Aptivus</i>	Comprimé	250 mg

Plusieurs autres composés sont en cours d'évaluation, à un stade avancé (ATU nominative) :

- le TMC114 ou darunavir (IP);
- le TMC 125 ou étravirine (INNTI);
- un inhibiteur de l'intégrase (MK0518).

Relation structure-activité

► Inhibiteur de fusion

Sa structure peptidique est complexe et est représentée sur la figure 54.2. Il inhibe la fusion de la particule virale avec la cellule.

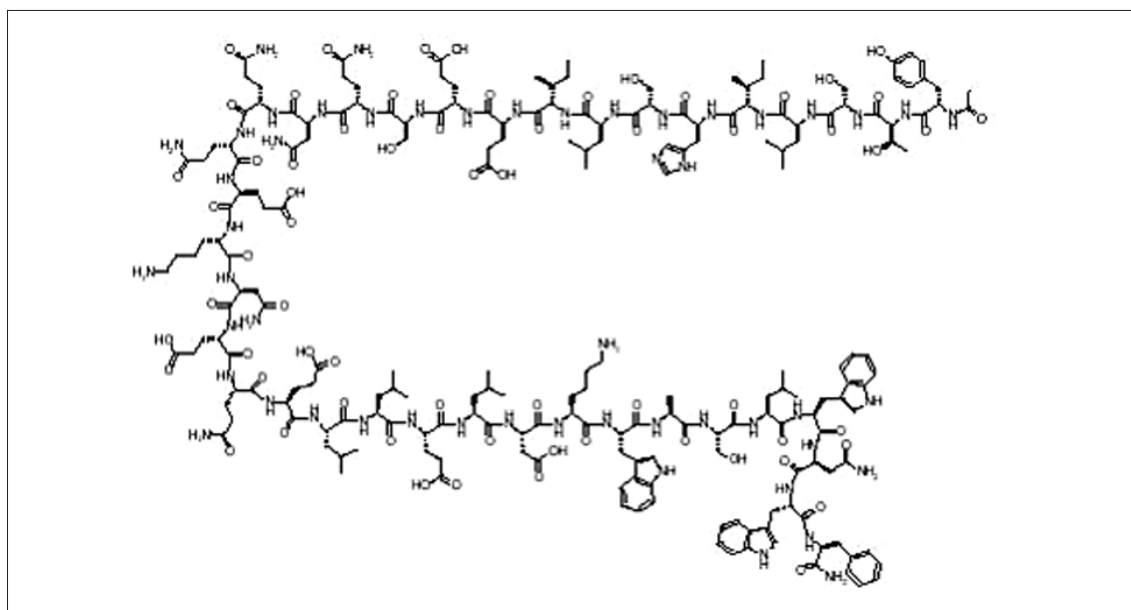


Figure 54.2. Structure de l'enfuvirtide (T-20), inhibiteur de fusion.

► Analogues nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques dont la structure est indiquée figure 54.3 ne sont actifs qu’après avoir subi une triple phosphorylation (figure 54.4). La première étape de phosphorylation (par les nucléosides kinases cellulaires) est cruciale. Elle varie selon les cellules et dépend du cycle cellulaire. La zalcitabine et la didanosine sont ainsi plus actives que la zidovudine sur les cellules infectées en phase de repos. Compte tenu de leurs structures (tableau 54.7 et figure 54.3), la zalcitabine et la lamivudine sont antagonistes ainsi que la zidovudine et la stavudine. Dans les études réalisées *in vitro*, l’effet est variable selon les cellules utilisées et les concentrations de ces antirétroviraux.

Tableau 54.7. Analogues nucléosidiques et nucléosides naturels.

DCI	Analogues nucléosidiques	Nucléosides naturels
didanosine	didéoxynosine	adénosine
zalcitabine lamivudine emtricitabine	didéoxycytidine 3 thio-déoxycytidine beta-L-2', 3'-didéoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine	cytidine
zidovudine stavudine	azidothymidine didéhydrothymidine	thymidine
abacavir		guanosine
ténofovir	Phosphonométhoxypropyl-adénine (PMPA)	adénosine

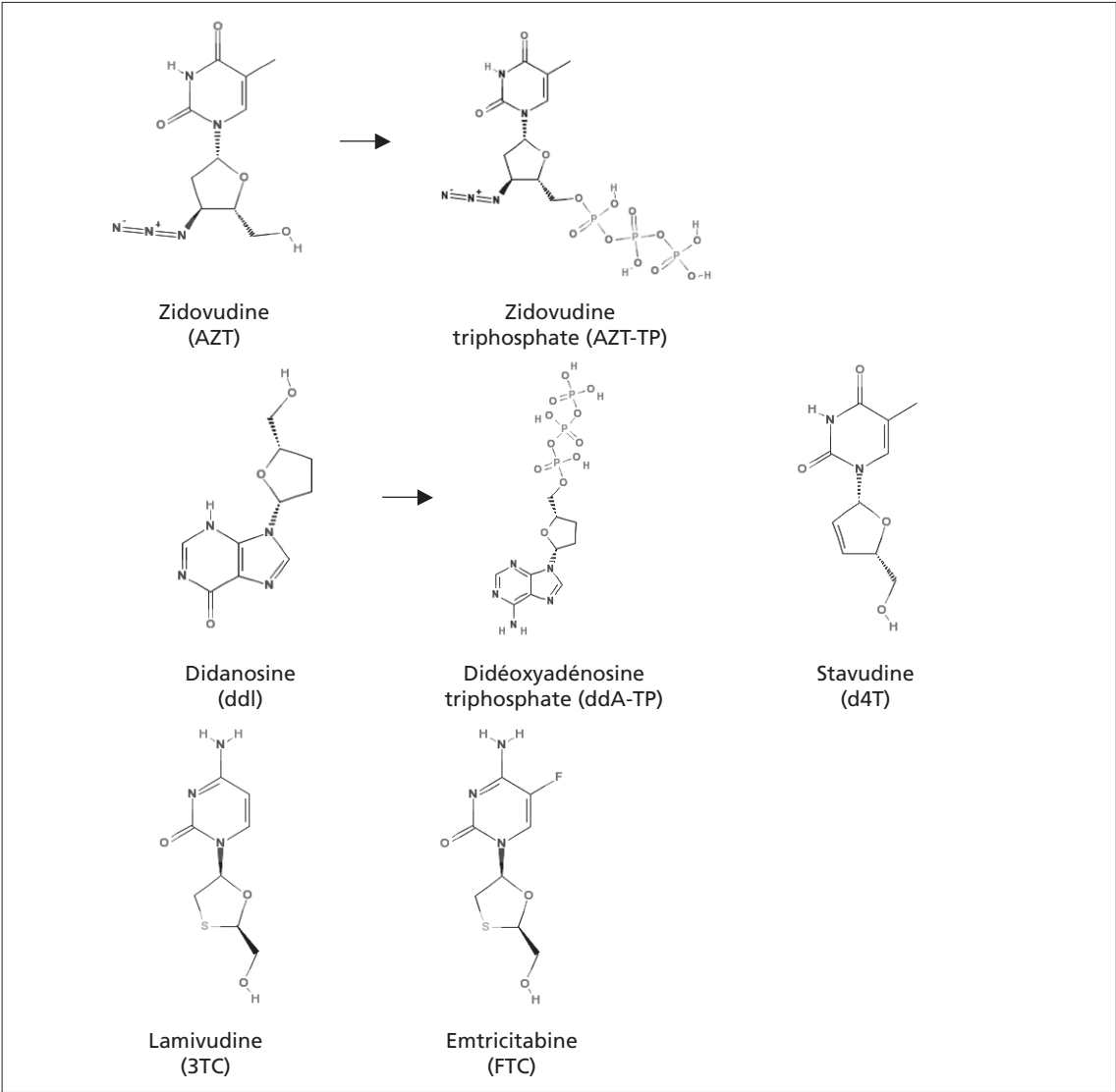


Figure 54.3. Inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et inhibiteur nucléotidique (ténofovir) de la transcriptase inverse.

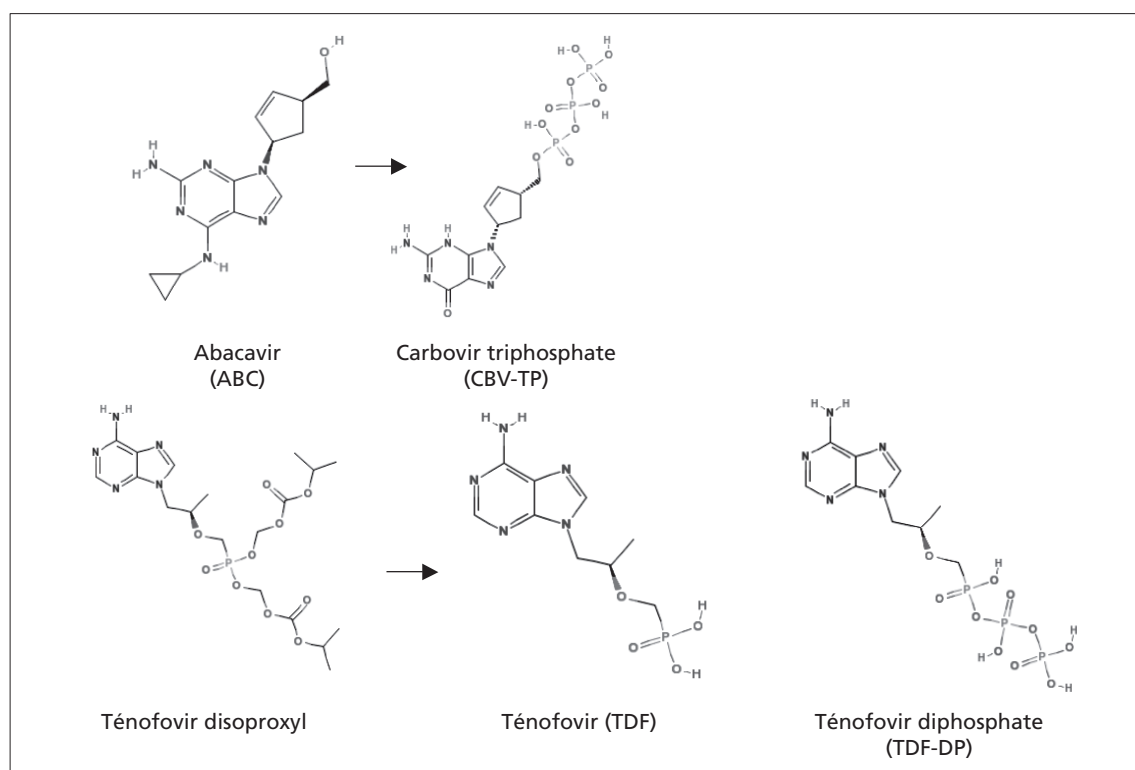


Figure 54.3. Inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et inhibiteur nucléotidique (ténofovir) de la transcriptase inverse. (Suite)

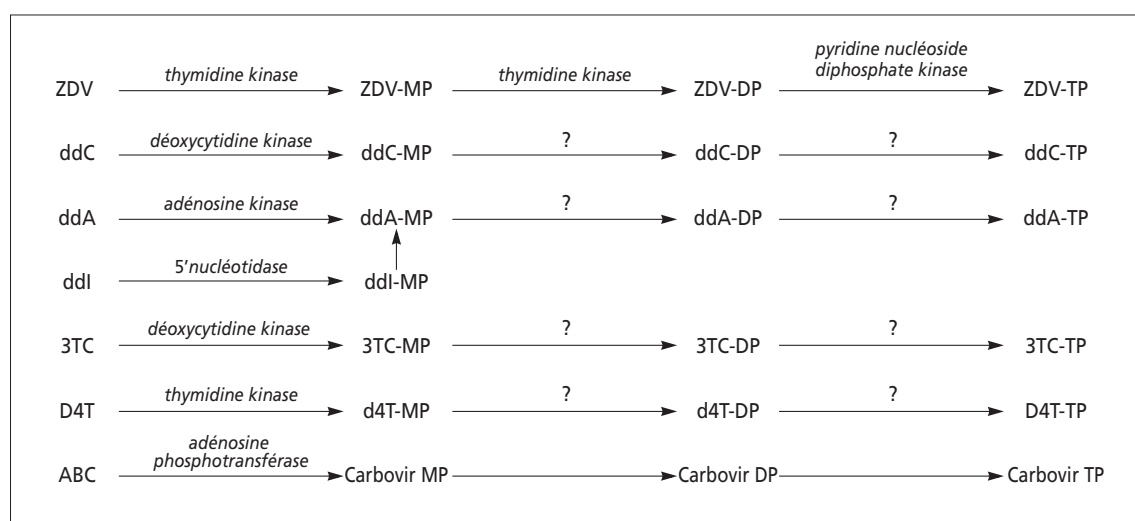


Figure 54.4. Métabolisme intracellulaire des analogues nucléos(t)idiques.

► Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (figure 54.5)

Ils se fixent sur la transcriptase inverse sans transformation métabolique et ont une barrière génétique faible. La sélection de mutation de résistance est donc rapide, en particulier lors de monothérapie.

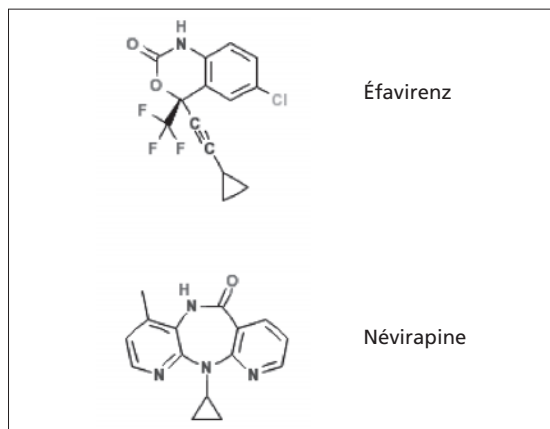


Figure 54.5. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

► Inhibiteurs de protéase (figure 54.6)

Les inhibiteurs peptidomimétiques (saquinavir, indinavir, nelfinavir) sont des molécules dont la structure chimique s'apparente à celle des substrats naturels de la protéase du VIH. Ils bloquent donc le site actif de l'enzyme en l'encombrant.

Le ritonavir est un inhibiteur symétrique : il agit en inhibant la formation de la double symétrie de l'enzyme. Le lopinavir a la même structure centrale que le ritonavir mais des chaînes latérales peptidiques modifiées.

Pharmacocinétique

► Pharmacocinétique de l'enfuvirtide

L'enfuvirtide est un peptide de 36 acides aminés. Il est dégradé par voie orale et est donc administré par voie sous-cutanée. Son métabolisme est indépendant du CYP3A. Sa demi-vie est en moyenne de 3,8 h.

► Pharmacocinétique des analogues nucléos(t)idiques inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les principaux paramètres pharmacocinétiques des analogues nucléosidiques à activité antirétrovirale sont regroupés dans le tableau 54.8.

En résumé, l'absorption de cette classe de médicament est bonne, la fixation aux protéines plasmatiques faible et l'élimination souvent importante par voie rénale sous forme inchangée. Les métabolites formés (zidovudine, didanosine, abacavir) n'impliquent pas les cytochromes P450.

Le ténofovir disoproxil fumarate est un ester du ténofovir monophosphate actif. Ne nécessitant pas la première phosphorylation, celui-ci peut être actif dans les cellules ne se

divisant pas (macrophages, lymphocytes en phase latente). La demi-vie intracellulaire est supérieure à 50 heures. En dehors des deux phosphorylations intracellulaires avant son intégration dans l'ADN, le ténofovir n'est pas métabolisé mais éliminé sous forme inchangée par le rein.

► Pharmacocinétique des inhibiteurs de la trans-cryptase inverse non analogues nucléosidiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques des deux médicaments actuellement commercialisés sont résumées dans le tableau 54.9. L'éfavirenz est caractérisé par une demi-vie longue, ce qui justifie une prise par jour. Ces médicaments sont métabolisés par le CYP2B6 (éfavirenz, névirapine) et 3A4 (névirapine) et leur pharmacocinétique, à doses répétées, n'est pas linéaire (tableau 54.10).

► Pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase

La pharmacocinétique des IP est souvent complexe. La pharmacocinétique du ritonavir, du saquinavir et du nelfinavir est non linéaire. Pour ces inhibiteurs de protéase, les paramètres pharmacocinétiques sont donc dose-dépendants. Le tableau 54.11 indique les paramètres pharmacocinétiques des IP utilisés à posologie recommandée. La biodisponibilité est souvent faible du fait d'un effet de premier passage important. En effet, les IP sont de bons substrats des cytochromes P450 (CYP) et particulièrement du CYP3A présent au niveau intestinal et hépatique et de la glycoprotéine P (Pgp). L'effet de l'alimentation est variable. La demi-vie est en général courte (< 10 heures). La fixation aux protéines plasmatiques est importante sauf pour l'indinavir. Cette fixation importante et l'affinité pour la glycoprotéine P expliquent probablement le faible passage dans le LCR. Le métabolisme des IP est caractérisé par une forte métabolisation hépatique par le système enzymatique du cytochrome P450. Les IP sont à la fois substrats et inhibiteurs des cytochromes, voire dans certains cas inducteurs. Les métabolites produits sont peu actifs. Seul, le métabolite M8 du nelfinavir serait actif. Les isoenzymes du CYP participant au métabolisme des IP, ainsi que l'effet inhibiteur ou inducteur des IP sur ces isoenzymes, sont résumés dans le tableau 54.12.

Le pouvoir inhibiteur puissant du ritonavir sur le CYP 3A4 est utilisé en thérapeutique pour augmenter les concentrations de l'inhibiteur de protéase auquel il est associé. Le ritonavir administré par voie orale, même à faible dose (100 mg $\times$ 1 ou 2/j), inhibe aussi bien le CYP3A intestinal qu'hépatique. L'augmentation des AUC sera d'autant plus élevée que l'effet de premier passage des médicaments associés est important (exemple : saquinavir et lopinavir). À l'inverse, pour les médicaments dont le métabolisme intestinal est probablement lent, l'effet de l'inhibition sera majoritairement une diminution de la clairance hépatique et donc un allongement de la demi-vie conduisant principalement à une augmentation des concentrations résiduelles et à un moindre degré de l'AUC (exemple : indinavir, amprénavir ou atazanavir). À l'heure actuelle, tous les IP sauf le nelfinavir sont utilisés associés à une faible dose de ritonavir qui varie en fonction de l'IP associé (tableau 54.13).

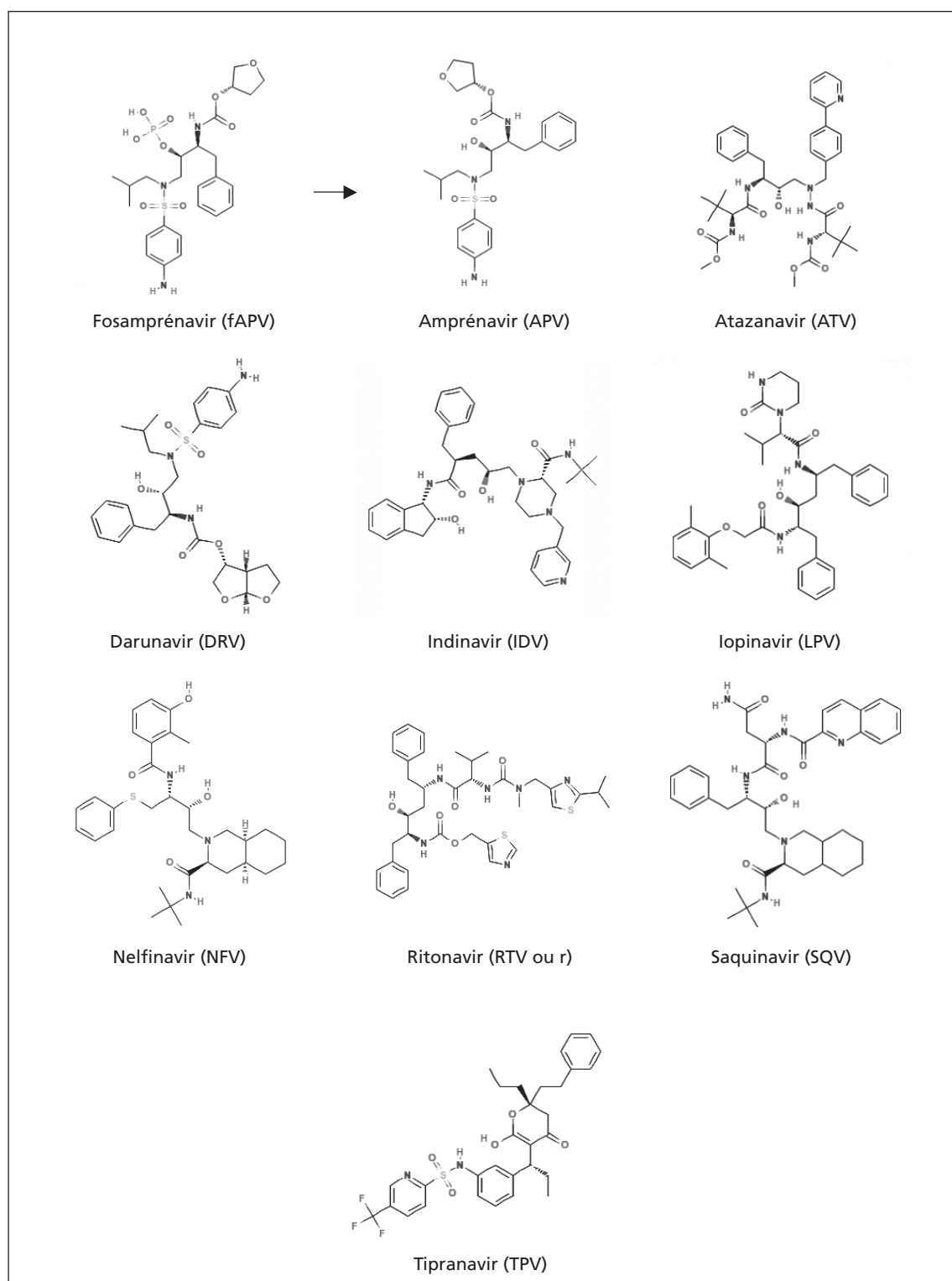


Figure 54.6. Structure des inhibiteurs de protéase.

MALADIES INFECTIEUSES

Tableau 54.8. Paramètres pharmacocinétiques des analogues nucléosidiques (d'après Back *et al.*, 2005).

	zidovudine	stavudine	didanosine	lamivudine	emtricitabine	abacavir
F (%)	63 ± 10	82 ± 5	43 ± 11	82 ± 11	90	76 à 100
Effet de l'alimentation sur F	24 %	diminution	45 %	8 %	sans effet	5 %
Tmax (h)	0,5-0,8	0,5-1,0	0,15-1,5	1,0-1,5	1,0	0,7 à 1,7
Fixation protéique (%)	20	< 5	< 5	< 5	<5	ND
Vss (L/kg)	1,2-1,7	0,5-0,6	0,8-1,2	1,0-1,6	ND	# 0,80
R LCR/plasma	0,15-0,80	ND	0,15-0,25	0,10-0,45	ND	0,18
R fœto-maternel	0,50-1,00	ND	0,15-0,20	ND	ND	ND
T1/2 (h)	1,0-1,5	1,0-1,5	1,0-2,0	2,0-3,0	10	0,8 à 1,5
Cl ou Cl/F (mL/min)	1 000-1 200	500-600	700-800	350-450	300	# 700
T1/2 intracellulaire (h)	3 à 5	3 à 5	15 à 20	10 à 15	39	3,3
Métabolisme	glucurono-conjugaison	ND	didéoxyribose hypoxanthine	ND	ND	glucuronide et dérivé carboxylé
fe (% dose)	15-25	40-50	40-50	60-80	80 % rénal	< 5

ND : données non disponibles.

Tableau 54.9. Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la transcriptase inverse non analogues nucléosidiques.

	névirapine	éfavirenz
F (%)	90	Environ 50
Effet de l'alimentation sur F	Aucun	Repas normal : aucun Repas riche en graisses : +50 %
Tmax (h)	4	2-5
Fixation protéique (%)	60	99,7
Rapport LCR/plasma	Traverse	0,65
Rapport fœto-maternel	Traverse	ND
T1/2 (h)	Dose unique : 45 Dose répétée : 30	Dose unique : 60 Dose répétée : 50
Métabolisme	CYP 3A4 et CYP2B puis glucuronoconjugaison	CYP 2B6 puis glucuronoconjugaison
fe (% dose)	< 15	< 1

Tableau 54.10. Non-linéarité des analogues non nucléosidiques.

Médicaments	Mécanismes responsables de non-linéarité	Conséquences
névirapine	Auto-induction	Diminution T1/2 et C eq
éfavirenz	Auto-induction	Diminution T1/2 et C eq

C eq : concentration à l'équilibre. T1/2 : demi-vie.

Tableau 54.11. Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase.

	ritonavir*	saquinavir	indinavir	nelfinavir	lopinavir	fosamprenavir	atazanavir	tipranavir
F (%)	>60	<4	60	>78	70 % (+ritonavir)	ND	ND	ND
Effet de l'alimentation sur F	Augmentation	Augmentation	Diminution	Augmentation	Augmentation	Sans effet	Augmentation	Augmentation
Tmax (h)	2-4	1-2	0,8	2-4	4-5 h	2	2	3

* n'est plus utilisé comme antirétroviral, mais pour augmenter les concentrations des IP associés

54. Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 54.11. Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase. (Suite)

	ritonavir*	saquinavir	indinavir	nelfinavir	lopinavir	fosamprenavir	atazanavir	tipranavir
C _{max} (mg/L)	11,2	0,2	5-11	3-4	8-10	3-8	5 ng/ml	
Distribution	Importante	Importante	ND	Importante		Importante		
V _d (L/kg)	0,4	10	ND	2-7		2-7		
Passage dans le LCR	Minime	Faible	Faible	ND	en cours d'évaluation	Faible		
Fixation protéique (%)	99	98	61	>98	98-99 %	99	86	99
fe (% dose)	< 5	< 3	10	< 20	< 3	< 5	< 10	< 5
Métabolisme	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique

* n'est plus utilisé comme antirétroviral, mais pour augmenter les concentrations des IP associés

Tableau 54.12. Métabolisme des inhibiteurs de la protéase virale et leur effet métabolique.

	Fraction métabolisée	Voies d'élimination	Enzymes	
			Inhibées	Induites
ritonavir	> 95 %	CYP3A > CYP2D6	CYP3A ++	CYP3A, CYP1A2, UGT, CYP2C9 ? CYP2C19 ?
saquinavir	> 95 %	CYP3A, PgP	CYP3A	-
indinavir	80 %	CYP3A > rein, GT	CYP3A +	-
nelfinavir	> 78 %	CYP3A > CYP2C19 > CYP2D6, CYP2C9	CYP3A +	CYP (tous sauf CYP3A), UGT
lopinavir		CYP3A	CYP3A	-
amprénavir	> 95 %	CYP3A	CYP3A +	-
atazanavir	> 90	CYP3A	CYP, UGT, Pgp	
tipranavir	> 95	CYP3A	CYP3A	CYP3A ? Pgp

PgP : P-glycoprotéine. GT : glucuronosyl-transférase.

Tableau 54.13. Posologie des IP associées au ritonavir.

IP	Posologie (associé au ritonavir)	Posologie de ritonavir associé
indinavir	400 à 800 mg 2 fois/j	100 mg 2 fois/j
saquinavir	1 000 mg 2 fois/j	100 mg 2 fois/j
fosamprenavir	700 mg 2 fois/j	100 mg 2 fois/j
atazanavir	300 mg 1 fois/j	100 mg 1 fois/j
tipranavir	500 mg 2 fois/j	200 mg 2 fois/j
nelfinavir	1 250 mg 2 fois/j	-

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL INITIAL

Quand faut-il le débiter ?

Les experts français recommandent, en 2006, l'instauration du traitement chez tous les patients symptomatiques, quel que soit le taux de lymphocytes CD4, et chez les

patients qui ont des lymphocytes CD4 inférieurs à 350/mm³ indépendamment du taux d'ARN viral plasmatique. Pour les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, le traitement peut être différé et l'indication réévaluée tous les 3 à 6 mois, en fonction du niveau d'ARN- VIH plasmatique.

Par quoi faut-il le débiter ?

Le traitement le plus approprié est celui qui a la probabilité la plus forte de réduire l'ARN viral plasmatique à un

niveau inférieur au seuil de détection (50 copies/mL), et cela le plus longtemps possible. Les schémas de trithérapie associant 2 INTI + 1 IP ou 2 INTI + 1 INNTI présentent une efficacité équivalente persistante à long terme. Chez les patients ayant un ARN-VIH plasmatique peu élevé (< 100 000 copies/mL), une trithérapie d'INTI associant zidovudine + lamivudine + abacavir (forme combinée) peut être proposée. Les quadrithérapies utilisant les trois classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI + 1 IP) n'apportent pas de bénéfice en termes d'efficacité et entraînent une fréquence plus élevée d'effets indésirables.

L'IP choisi est systématiquement associé au ritonavir à faible dose (IPr), le ritonavir a un rôle d'inhibiteur du métabolisme (dit ritonavir « booster »). Parmi les avantages attendus de cette association figurent notamment :

- une amélioration du profil pharmacocinétique de l'IP associé au ritonavir ;
- une simplification des schémas posologiques susceptibles de favoriser l'observance et de réduire les phénomènes d'intolérance.

Les alternatives thérapeutiques, sont résumées dans le tableau 54.14.

Tableau 54.14. Médicaments à prescrire pour un traitement antirétroviral initial (patients naïfs) (d'après le Rapport d'experts, 2006).

Trithérapie avec IP (choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires
abacavir ténofovir zidovudine	lamivudine emtricitabine	fosamprénavir/r lopinavir/r saquinavir/r	abacavir + lamivudine : <i>Kivexa</i> ténofovir + emtricitabine : <i>Truvada</i> zidovudine + lamivudine : <i>Combivir</i>
abacavir didanosine ténofovir zidovudine	lamivudine emtricitabine	éfavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité

CHANGEMENT DE TRAITEMENT

Quand faut-il le changer ?

Les principales raisons de changer un traitement sont les suivantes :

- la survenue d'un **échec thérapeutique** défini par une élévation confirmée de l'ARN viral plasmatique > 500 copies/mL, s'accompagnant le plus souvent d'une diminution du taux de lymphocytes CD4 voire d'une progression clinique ;
- des **effets indésirables** graves, cliniques ou biologiques, ne permettant pas la poursuite des molécules prescrites initialement ;
- un **allègement** thérapeutique à visée de simplification pour améliorer l'adhésion thérapeutique.

Comment changer ?

La prescription d'un traitement de deuxième ou troisième intention est un exercice difficile (Rapport d'experts, 2006). De nombreux facteurs sont à prendre en considération lorsque la décision de changer un traitement a été prise :

- les raisons initiales du changement (échec, intolérance, toxicité ou non-observance) ;
- le traitement antirétroviral antérieur ;
- les options thérapeutiques disponibles ;
- les résistances croisées potentielles ;
- le résultat des tests de résistance ;
- les pathologies intercurrentes ;
- le résultat du dosage plasmatique de l'inhibiteur de protéase, voire de l'INNTI.

L'analyse d'une situation d'échec doit prendre en compte une évaluation de l'observance, la recherche d'effets indésirables, un dosage plasmatique des concentrations résiduelles d'INNTI et/ou d'IP et un test génotypique de résistance pour l'identification des mutations associées à la résistance d'un ou plusieurs antirétroviraux. En cas d'échec virologique, les objectifs du nouveau traitement restent l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique indétectable. Le principe est de changer tous les médicaments de l'association ou d'introduire au moins deux nouvelles molécules actives, choisies en fonction des résultats du test génotypique de résistance. Le tableau 54.15 indique les stratégies proposées en cas d'échec virologique.

TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTIION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

L'objectif d'un traitement précoce est de diminuer rapidement la réplication virale, pour limiter la chute initiale des lymphocytes CD4. En 2006, il est recommandé de traiter les patients ayant des symptômes de primo-infection sévères et durables et/ou en cas de déficit immunitaire avec des lymphocytes CD4 < 350/mm³.

L'utilisation de deux inhibiteurs nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase est proposée, pour une période de 18 à 24 mois, jusqu'à l'obtention d'une réponse immuno-logique stable avec des lymphocytes CD4 > 500/mm³. Ultérieurement, le traitement est repris en fonction du niveau des lymphocytes CD4 selon les recommandations dans l'infection chronique.

Tableau 54.15. Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique (d'après le rapport d'experts, 2006).

Échec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r
INTI et IP/r	<i>Choix préférentiels :</i> 2 INTI + [atazanavir/ritonavir ou fosamprénavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir] selon génotype 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI soient « pleinement actifs ») <i>Alternative (au-delà du 2^e échec) :</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [lopinavir/ritonavir ou fosamprénavir/ritonavir] + INNTI (suivi pharmacologique)
INTI et INNTI et IP/r	Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) <i>Choix IP/r :</i> IP/r actif selon génotype ; surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r

PROPHYLAXIE APRÈS ACCIDENT D'EXPOSITION AU VIH D'ORIGINE PROFESSIONNELLE OU NON

Le traitement prophylactique après exposition au VIH concerne toute personne exposée à un risque de contamination, dans un cadre professionnel ou non, par blessure, injection de drogue ou relations sexuelles non protégées. L'indication du traitement prophylactique repose sur l'évaluation de la nature de l'exposition et du risque d'infection, et sur le patient source de l'exposition. S'il est infecté par le VIH, sont pris en compte le niveau de charge virale, le traitement actuel et la possibilité de résistances à certains antirétroviraux. Des incertitudes persistent concernant l'efficacité d'une telle prescription, car seule l'efficacité de la zidovudine a été démontrée, mais on dispose d'arguments indirects en faveur d'un traitement prophylactique en cas d'exposition avérée.

Le traitement antirétroviral prophylactique doit être discuté rapidement, au mieux dans les 6 heures et au maximum dans les 48 heures qui suivent l'exposition au VIH. La durée du traitement est de quatre semaines. Le choix du traitement est fait au cas par cas, en tenant compte du traitement éventuellement reçu par le patient source, mais aussi des risques d'effets indésirables et de l'existence d'une grossesse. La prophylaxie repose sur l'association de deux INTI (zidovudine + lamivudine ou ténofovir + emtricitabine) et d'un IP/r (fosamprénavir, lopinavir ou saquinavir). Certains antirétroviraux sont contre-indiqués du fait du risque de survenue d'effets indésirables graves : abacavir, association stavudine et didanosine, indinavir, éfavirenz et névirapine. Les personnes exposées à un risque viral (VIH mais également VHB et VHC) relèvent d'un suivi dans un service référent.

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE. ANTIRÉTROVIRAUX ET GROSSESSE

La transmission materno-fœtale du VIH est à l'heure actuelle la principale cause d'infection de l'enfant. Cependant, la prescription d'antirétroviraux pendant la

fin de la grossesse et l'absence d'allaitement maternel ont considérablement réduit le risque. En France, sous traitement préventif par zidovudine seule, le taux de transmission materno-fœtale du VIH-1 se situait autour de 5 %. Il est actuellement inférieur à 1 % sous multithérapie antirétrovirale. L'objectif du traitement préventif est double : obtenir une charge virale indétectable chez la mère en fin de grossesse et limiter le risque de toxicité chez la mère et chez l'enfant, tout en préservant leur avenir thérapeutique.

La plupart des cas de transmission survenant en fin de grossesse et lors de l'accouchement, il est nécessaire d'assurer, d'une part la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre, au moment de l'accouchement et durant les six premières semaines de vie de l'enfant, et d'autre part la prévention des facteurs de risque obstétricaux.

Chez une femme ne nécessitant pas de traitement pour elle-même en début de grossesse (ayant plus de 350 CD4/mm³), une trithérapie antirétrovirale comportant deux INTI (ZDV et 3TC) et un IP/r est prescrite à partir de la 28^e semaine de grossesse. Le traitement sera débuté plus tôt en cas d'indication thérapeutique chez la femme (CD4 < 350/mm³) ou de charge virale élevée. Le choix des antirétroviraux repose sur les molécules à moindre toxicité pour l'enfant, et pour lesquels on dispose de données au cours de la grossesse. Certains antirétroviraux sont contre-indiqués en raison d'un risque fœtal (malformatif) ou maternel (toxicité accrue) ; il s'agit de l'éfavirenz, de la névirapine (risque immuno-allergique) et de l'association de stavudine et didanosine (acidose métabolique). Les molécules les plus récentes font l'objet d'une vigilance accrue, en l'absence de données de tolérance au cours de la grossesse. Ces prescriptions diffèrent de celles recommandées dans les pays en développement, où le traitement repose encore le plus souvent sur la névirapine, au mieux encadrée par la prescription de deux INTI pour limiter le risque d'acquisition de mutations de résistance pour la névirapine prescrite en monothérapie.

Lorsqu'une grossesse survient chez une patiente déjà traitée, le traitement antirétroviral est poursuivi s'il est efficace. Il doit être adapté en cas d'échec virologique.

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement reste un élément important de la prévention, quels que soient le mode d'accouchement et le traitement antirétroviral de la mère. Le traitement de l'enfant repose toujours sur la zidovudine. Il sera

intensifié en cas de réplication virale persistante chez la mère au moment de l'accouchement ou de prise en charge tardive. Les points majeurs sont de s'assurer de la compréhension du traitement par la femme enceinte et de son observance. En effet, l'infection par le VIH de l'enfant en France est actuellement essentiellement liée à l'absence de traitement ou à sa mauvaise observance par la mère. L'allaitement reste contre-indiqué en France.

UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ L'ENFANT

Poursuite chez l'enfant du traitement préventif de la transmission

Depuis l'essai ACTG 076-ANRS 024, le traitement postnatal par la zidovudine pendant 6 semaines est devenu la règle si la mère a reçu un traitement préventif avec une charge virale indétectable en fin de grossesse. Le traitement est débuté le plus tôt possible dans les heures qui suivent la naissance à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures (solution buvable). La voie IV peut être utilisée si le nouveau-né est

dans l'incapacité de prendre la forme orale. L'adjonction de lamivudine (2 mg/kg de solution buvable toutes les 12 heures), de nelfinavir et/ou de névirapine est discutée en l'absence de traitement préventif efficace chez la mère.

Prise en charge thérapeutique des enfants contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine

Les données de pharmacocinétique et de tolérance chez l'enfant et chez le nouveau-né restent très insuffisantes. Les stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant sont calquées sur celles de l'adulte, en tenant compte des formulations pédiatriques disponibles, encore malheureusement trop peu nombreuses.

Actuellement, tous les INTI sont disponibles sous forme buvable, plus ou moins adaptée à l'enfant. La névirapine et l'éfavirenz sont disponibles sous forme buvable. Les IP sont encore mal adaptés à l'usage pédiatrique même quand une forme buvable est disponible (ritonavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, amprénavir et fosamprenavir) (tableau 54.16).

Tableau 54.16. Antirétroviraux en pédiatrie (d'après le rapport d'experts, 2006).

DCI – Nom commercial	Forme liquide	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications, ou utilisation hors AMM Remarques diverses
zidovudine <i>Rétrovir</i>	Sirop 10 mg/mL	Gél. 100, 250 mg Cp. 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 90 à 160 mg/m ² 3 ou 4 fois/j max. : 200 mg 4 fois/j (> 12 ans : idem adulte)	< 6 semaines : 4 mg/kg 2 fois/j > 6 semaines : 8 mg/kg 2 fois/j
lamivudine <i>Epivir</i>	Sirop 10 mg/mL	Cp. 150, 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 4 mg/kg 2 fois/j max. : 150 mg 2 fois/j (> 12 ans : idem adulte)	< 4 semaines : 2 mg/kg 2 fois/j > 4 semaines : 4 mg/kg 2 fois/j ou 8 mg/kg 1 fois/j
zidovudine + lamivudine <i>Combivir</i>	-	Cp. à 300/150 mg	12 ans	Idem adulte	1,5 cp. possible dès 20 kg si capable de les avaler
stavudine <i>Zérit</i>	Sirop à reconstituer 1 mg/mL	Gél. 15, 20, 30, 40 mg	Nouveau-né	J0 à J13 : 0,5 mg/kg 2 fois/j > J14 et < 30 kg : 1 mg/kg 2 fois/j > 30 kg et < 60 kg : 30 mg 2 fois/j (> 60 kg : idem adulte)	< 2 semaines : 0,5 mg/kg 2 fois/j > 2 semaines : 1 mg/kg 2 fois/j
didanosine <i>Videx</i>	Sirop à reconstituer 10 mg/mL incluant antiacide	Cp. 50, 100, 150 mg Gél. 125, 200, 250, 400 mg	3 mois	120 mg/m ² 2 fois/j ou 240 mg/m ² 1 fois/j 90 mg/m ² 2 fois/j ou 180 mg/m ² 1 fois/j si administré avec la zidovudine	< 4 mois : 2 mg/kg 2 fois/j > 4 mois : 4 mg/kg 2 fois/j ou 8 mg/kg 1 fois/j
abacavir <i>Ziagen</i>	Sirop 20 mg/mL	Cp. 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 8 mg/kg 2 fois/j max. : 300 mg 2 fois/j (> 12 ans : idem adulte)	8 mg/kg 2 fois/j ou 16 mg/kg 1 fois/j dose unique/jour validée > 2 ans

54. Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 54.16. Antirétroviraux en pédiatrie (d'après le rapport d'experts, 2006). (Suite)

DCI – Nom commercial	Forme liquide	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications, ou utilisation hors AMM Remarques diverses
abacavir + lamivudine <i>Kivexa</i>	-	Cp. 600/ 300 mg	12 ans	Idem adulte	1,5 cp. possible dès 20 kg si capable de les avaler
emtricitabine <i>Emtriva</i>	Sirop 10 mg/mL	Cp. 200 mg	4 mois	6 mg/kg 1 fois/j max. : 240 mg/j Gélule uniquement si > 33 kg Bioéquivalence cp. sirop : 200/240	
ténofovir <i>Viread</i>	-	Cp. 300 mg	18 ans	-	Expérience pédiatrique limitée 200 mg/m ² 1 fois/j ou 8 mg/kg 1 fois/j
ténofovir + emtricitabine <i>Truvada</i>	-	Cp. 300/ 200 mg	18 ans	-	Même remarque que pour <i>Viread</i>
névirapine <i>Viramune</i>	Sirop 10 mg/mL	Cp. 200 mg	2 mois	2 mois-8 ans : 4 mg/kg 1 fois/j pendant 2 semaines puis 7 mg/kg 2 fois/j 8-16 ans : 4 mg/kg 1 fois/j pendant 2 semaines puis 4 mg/kg 2 fois/j max. : 400 mg/j quel que soit l'âge > 50 kg : idem adulte	0 à 2 mois : idem 2 mois- 8 ans
éfavirenz <i>Sustiva</i>	Sirop 30 mg/mL	Gél. 50, 100, 200 mg	3 ans et > 13 kg	En gélule 13 à 15 kg : 200 1 fois/j 15 à 20 kg : 250 1 fois/j 20 à 25 kg : 300 1 fois/j 25 à 32,5 kg : 400 mg 1 fois/j > 40 kg : idem adulte En sirop 13 à 15 kg : 3 à 5 ans : 360 mg = 12 mL 1 fois/j > 5 ans : 270 mg = 9 mL 1 fois/j 15 à 20 kg : 3 à 5 ans : 390 mg = 13 mL 1 fois/j > 5 ans : 300 mg = 10 mL 1 fois/j 20 à 25 kg : 3 à 5 ans : 450 mg = 15 mL 1 fois/j > 5 ans : 360 mg = 12 mL 1 fois/j 25 à 32,5 kg : 3 à 5 ans : 510 mg = 17 mL 1 fois/j > 5 ans : 450 mg = 15 mL 1 fois/j 32,5 à 40 kg : 510 mg = 17 mL 1 fois/j > 40 kg : 720 mg = 24 mL 1 fois/j	13 mg/kg 1 fois/j Pas de données en dessous de 3 ans
nelfinavir <i>Viracept</i>	Poudre 50 mg/ mesure Comprimés à 250 mg écrasés	Cp. 250 mg	3 ans	25 à 30 mg/kg 3 fois/j 50 à 55 mg/kg 2 fois/j	< 3 mois : 50 mg/kg 3 fois/j ou 75 mg/kg 2 fois/j Préférer cp. écrasés plutôt que poudre > 3 mois : 55 mg/kg 2 fois/j sous réserve contrôle taux sériques résiduels

Tableau 54.16. Antirétroviraux en pédiatrie (d'après le rapport d'experts, 2006). (Suite)

DCI – Nom commercial	Forme liquide	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications, ou utilisation hors AMM Remarques diverses
lopinavir /ritonavir <i>Kalétra</i>	Sirop 80 mg/20 mg/mL	Gél. 133,3/33,3 mg	2 ans	230 mg/m ² 2 fois/j max. : 400 mg 2 fois/j	< 15 kg : 12 mg/kg 2 fois/j > 15 kg : 10 mg/kg 2 fois/j Augmenter la posologie à 10 mg/kg 2 fois/j si association avec éfavirenz, névirapine ou amprénavir Éthanol 42 % v/v a priori sans conséquence Tolérance du propylène-glycol à évaluer chez nouveau-né et prématuré
amprénavir <i>Agénérase</i>	Sirop 15 mg/mL	Gél. 50, 150 mg	4 ans	17 mg/kg 3 fois/j si suspension buvable 20 mg/kg 2 fois/j si capsule sans adjonction de ritonavir > 12 ans : idem adulte	Utilisation toujours en association avec ritonavir Remplacé par fosamprénavir Propylène-glycol à forte concentration : contre-indication chez le nouveau-né
fosamprénavir <i>Telzir</i>	Sirop 50 mg/mL	Cp. 700 mg	18 ans	-	Utilisation toujours en association avec ritonavir 10 mg/kg 2 fois/j 100 mg 2 fois/j de ritonavir Propylène-glycol à forte concentration : contre-indication chez le nouveau-né
tipranavir <i>Aptivus</i>	-	Cp. 600 mg	18 ans	-	Aucune donnée chez l'enfant
atazanavir <i>Reyataz</i>	Poudre 50 mg/mesure	Gél. 150 mg	18 ans	-	> 50 kg : 300 mg 1 fois/j + 100 mg de ritonavir < 50 kg : 200 mg 1 fois/j + 100 mg de ritonavir
indinavir <i>Crixivan</i>	-	Gél. 100, 200 mg	4 ans	500 mg/m ² 3 fois/j sans ritonavir	15 mg/kg 2 fois/j + 100 mg 2 fois/j de ritonavir
Saquinavir <i>Invirase</i>	-	Gél. 200 mg Cp. 500 mg	16 ans	Idem adulte	Pas de donnée disponible
enfuvirtide <i>Fuzeon</i>	Injection sous-cutanée	non	> 6 ans	2 mg/kg 2 fois/j	

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises chez l'adulte

Afin d'éviter l'apparition de mutants résistants, les antirétroviraux doivent être pris à posologie efficace et à intervalles de prise réguliers. Dans les tableaux 54.17 à 54.20 sont présentés les schémas posologiques actuellement recommandés par l'AMM.

Depuis la mise sur le marché des premiers IP, les traitements ont été simplifiés :

- par le développement de nouvelles formes galéniques diminuant le nombre d'unités thérapeutiques à chaque prise (éfavirenz 600 mg, lamivudine 300 mg, emtricitabine 200 mg, abacavir 600 mg, fosamprénavir 700 mg, saquinavir 500 mg, lopinavir/ritonavir 200/100 mg) ;

- par la commercialisation d'association d'AN (emtricitabine + ténofovir ou lamivudine + abacavir) ;
- par l'addition systématique d'une faible dose de ritonavir à toutes les IP (sauf le nelfinavir), permettant d'augmenter l'exposition tout en diminuant le nombre de prises et favorisant une meilleure observance.

Des schémas plus simples d'administration des antirétroviraux sont donc maintenant possibles :

- *Sustiva* + *Kivexa* ou *Truvada* (2 cp. le soir au coucher) ;
- *Viramune* + *Combivir* : 2 cp. le matin et le soir ;
- *Kaletra* + *Combivir* : 3 cp. le matin et le soir ;
- *Invirase* + ritonavir + *Combivir* 4 cp. le matin et le soir ;
- *Telzir* + ritonavir + *Combivir* : 3 cp. le matin et le soir ;
- *Reyataz* + ritonavir + *Kivexa* ou *Truvada* : 4 gél./c. 1 fois par jour avec un repas.

Tableau 54.17. Posologie de l'enfuvirtide.

DCI – Nom commercial	Posologies habituelles	Modalités de prise
enfuvirtide Fuzéon	180 mg/j	En 2 injections sous-cutanées espacées de 12 h

Tableau 54.18. Posologie des analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse.

DCI – Nom commercial	Posologies habituelles	Modalités de prise
zidovudine <i>Rétrovir</i>	500 à 600 mg/j	En 2 ou 3 prises/j : 1 gel à 250 mg 2 fois/j ou 1 cp. à 300 mg 2 fois/j
stavudine <i>Zérit</i>	60 à 80 mg/jour	En 2 prises/j : – poids < 60 kg : 60 mg/j soit 1 gél. à 30 mg 2 fois/j – poids > 60 kg : 80 mg/j soit 1 gél. à 40 mg 2 fois/j
zalcitabine <i>Hivid</i>	2,25 mg/j	En 3 prises/j 1 cp. à 0,750 mg 3 fois/j
didanosine <i>Videx</i>	200 à 400 mg/j	Gél. gastrorésistantes : 1 par jour à jeun Poids > 60 kg : 1 gél. à 400 mg Poids < 60 kg : 1 gél. à 250 mg
lamivudine <i>Epivir</i>	300 mg/j	En 1 ou 2 prises/j 1 cp. à 300 mg 1 fois/j ou 1 cp. à 150 mg 2 fois/j
abacavir <i>Ziagen</i>	600 mg/j	En 1 ou 2 prises/j 2 cp. à 300 mg 1 fois/j ou 1 cp. à 300 mg 2 fois/j
Emtricitabine	200 mg/j	En 1 prise/j
ténofovir	300 mg/j (ténofovir fumarate) ou 243 mg/j ténofovir	En 1 prise/j
zidovudine + lamivudine <i>Combivir</i>	zidovudine 600 mg/j lamivudine 300 mg/j	En 2 prises/j : 1 cp. 2 fois/j
lamivudine + abacavir <i>Kivexa</i>	lamivudine 300 mg/j abacavir 600 mg/j	1 cp. en 1 prise/j
emtricitabine + ténofovir <i>Truvada</i>	emtricitabine 200 mg/j ténofovir 243 mg/j	1 cp. en 1 prise/j

Tableau 54.19. Posologie des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

DCI – Nom commercial	Posologies habituelles	Modalités de prise
névirapine – <i>Viramune</i>	200 mg/j les 14 1 ^{er} jours puis 400 mg/j	1 cp./jour les 14 premiers jours puis en 2 prises/j, soit 1 cp. à 200 mg 2 fois/j
éfavirenz – <i>Sustiva</i>	600 mg/j	1 gél. à 600 mg en 1 prise par jour au coucher

Tableau 54.20. Posologie des inhibiteurs de protéase.

DCI – Nom commercial	Posologies journalières habituelles	Modalités de prise
saquinavir – <i>Invirase</i>	1 000 mg/j associé au ritonavir	En 2 prises/j soit 2 gél. à 500 mg 2 fois/j et ritonavir 1 gél. 2 fois/j
indinavir – <i>Crixivan</i>	800 à 1 600 mg/j associé au ritonavir	En 2 prises/j soit 1 à 2 gél. à 400 mg 2 fois/j et ritonavir 1 gél. 2 fois/j
nelfinavir – <i>Viracept</i>	2 500 mg/j	En 2 prises/j soit 5 cp. à 250 mg 2 fois/j
lopinavir/r – <i>Kaletra</i>	800/200 mg/j En cas d'association à la névirapine ou l'éfavirenz	En 2 prises/j soit 2 cp. à 200/50 mg 2 fois/j Envisager d'augmenter la posologie
fosamprenavir – <i>Telzir</i>	1 400 mg/j associé à ritonavir 200 mg	En 2 prises/j soit 1 cp. à 700 mg 2 fois/j et ritonavir 1 gél. 2 fois/j
atazanavir – <i>Reyataz</i>	300 mg associé à 100 mg ritonavir	En 1 prise/j soit 2 gél. à 150 mg et ritonavir 1 gél./j
tipranavir – <i>Aptivus</i>	1 000 mg associé à 400 mg ritonavir	En 2 prises par jour soit 2 gél. à 250 mg et ritonavir 2 gél. 2 fois/j

Il faut garder en mémoire que le ritonavir est un inhibiteur puissant et que toutes les associations IP + ritonavir ont les contre-indications et associations déconseillées du ritonavir.

Adaptation posologique

► Suivi thérapeutique

L'efficacité du traitement sera vérifiée régulièrement par la mesure de l'ARN-VIH plasmatique (charge virale) et du nombre de lymphocytes CD4. Ces paramètres seront mesurés un mois après le début du traitement antirétroviral, puis une surveillance ultérieure tous les 3 mois est conseillée, sauf situations particulières (Rapport d'experts 2006). L'objectif du traitement est d'atteindre une charge virale < 50 copies/mL à 6 mois de traitement. L'utilisation des tests génotypiques de résistance est recommandée dans les échecs de deuxième et troisième intentions ; elle est à considérer dans les multi-échecs et en échec de premier traitement.

L'index thérapeutique de la majorité des médicaments antirétroviraux est relativement large, mais la variabilité interindividuelle du métabolisme et des concentrations plasmatiques peut justifier le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique pour mesurer les concentrations plasmatiques et donc optimiser la posologie. Le rationnel d'une adaptation de posologie est différent pour les différentes classes d'antirétroviraux.

L'enfuvirtide étant un peptide administré par voie sous-cutanée, il n'y a pas de justificatif à effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique.

Les INTI sont en effet des « prodrogues » puisque seuls, les dérivés triphosphorylés à l'intérieur de la cellule inhibent la transcriptase reverse. Les facteurs pouvant favoriser cette phosphorylation sont à l'heure actuelle inconnus.

Il est déconseillé d'associer des INTI qui seraient phosphorylés par les mêmes kinases intracellulaires (par exemple la zidovudine et la stavudine) ou qui auraient le même site d'action (par exemple l'emtricitabine et la lamivudine). La relation entre concentrations intracellulaires et concentrations plasmatiques étant mal définie, le suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments de cette classe n'est pas à ce jour recommandé.

Les INNTI et IP sont en grande partie métabolisés par les CYP pour lequel ils ont une forte affinité. La quantité de CYP présente au niveau hépatique ou intestinal est très variable selon les sujets. Les sujets dont la clairance est élevée, et donc le métabolisme rapide, ont donc un risque de « sous-dosage » par diminution des concentrations. Le même risque existe lors de l'association avec des inducteurs enzymatiques : névirapine, éfavirenz, rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine. Les dosages sériques ou plasmatiques sont réalisés par CLHP par certains laboratoires spécialisés. Un contrôle de qualité interlaboratoires a été mis en place en 2000. Il est recommandé que tout laboratoire impliqué dans le suivi thérapeutique des antirétroviraux y participe.

Une concentration minimale efficace a été établie pour quelques antirétroviraux à partir d'études de relations concentrations/effets. Pour les autres molécules, les résultats des dosages doivent être interprétés en tenant compte :

- des caractéristiques pharmacocinétiques et en particulier de la demi-vie d'élimination ;
- des concentrations inhibitrices (IC₉₀) mesurées *in vitro* dans des conditions standardisées ;
- des traitements reçus par le malade et son statut virologique (virus naïf ou possibilité de virus muté).

L'intérêt du dosage plasmatique des INNTI est en cours d'évaluation.

54. Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

► Chez les patients à risque

La posologie des INTI, éliminés par voie rénale, doit être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale selon les recommandations du tableau 54.21.

La posologie du ténofovir est de 300 mg (1 comprimé) une fois par jour.

Aucune adaptation n'est, semble-t-il, nécessaire pour les médicaments à élimination principale par métabolisme hépatique (INNTI et IP).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les données sont moins claires. Il est *a priori*, inutile de

modifier la posologie des INTI, sauf apparition de signes d'intolérance. Pour les médicaments à élimination hépatique principale, les recommandations sont précisées dans le tableau 54.22. L'augmentation des concentrations d'IP chez des patients coinfectés par le VHC ou le VHB et atteints d'insuffisance hépatique justifie une mesure des concentrations et une diminution de posologie éventuelle. En l'absence d'étude, la plupart de ces médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Tableau 54.21. Adaptations de posologie des IN et du ténofovir en fonction de la clairance de la créatinine (RCP des médicaments et rapport Yeni, 2006).

	Clairance de la créatinine (mL/min)				Patients hémodialysés	
	> 50	30-49	10-29	< 10		
abacavir	600 mg/24 h	600 mg/24 h (pas de modification)				
didanosine						
60 kg	400 mg/24 h*	200 mg/24 h(1)	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	
< 60 kg	250 mg/24 h*	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h	
emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48 h	200 mg/72 h	200 mg/96 h	200 mg après chaque séance de dialyse	
lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 25 à 50 mg/24 h			
stavudine						après la séance de dialyse
60 kg	40 mg/12 h	40 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	
< 60 kg	30 mg/12 h	30 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	
zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	
ténofovir	300 mg/24 h	300 mg tous les 2 j	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine		
ténofovir + emtricitabine	1 cp./24 h	1 cp. tous les 2 j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus			
abacavir + lamivudine	1 cp./24 h	Non recommandé. Administrer abacavir et lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus				

*Forme gastrorésistante.

Tableau 54.22. Recommandations posologiques en cas d'insuffisance hépatique.

DCI	Recommandation
abacavir	À éviter en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère
indinavir	Absence d'études spécifiques
saquinavir	Absence d'études spécifiques
nelfinavir	Adapter la posologie en fonction de la concentration plasmatique
fosamprenavir	Absence d'études spécifiques
lopinavir	Absence d'études spécifiques
atazanavir	Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère
tipranavir	Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère
névirapine	Absence d'études spécifiques ; à éviter en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère
éfavirenz	Absence d'études spécifiques

Pour les enfants, voir *Utilisation des antirétroviraux chez l'enfant*.

Aucune étude ne permet de recommander une adaptation de posologie chez les sujets âgés.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Antirétroviraux et alimentation

L'absorption de nombreux médicaments antirétroviraux peut être modifiée par la présence d'aliments dans l'estomac. Une modification de l'absorption d'un médicament

après prise orale peut être liée au pH gastrique (qui baisse en présence d'aliments mais qui peut être anormalement élevée chez les patients souffrant d'achlorhydrie gastrique) ou à la composition du repas (notamment en graisses). Certains médicaments sont mieux absorbés à jeun (didanosine, indinavir) ou au contraire avec un repas (saquinavir, ritonavir, nelfinavir).

Le tableau 54.23 suivant regroupe les interactions alimentaires avec les antirétroviraux et les conseils que l'on doit donner au patient concernant le moment de la prise par rapport au repas.

Tableau 54.23. Antirétroviraux et alimentation (d'après RCP des médicaments).

DCI	Absorption	Recommandations
zidovudine	Bonne absorption digestive (65 %), légèrement diminuée par l'alimentation	Prise pendant ou en dehors des repas
didanosine	Absorption diminuée de 50 % par l'acidité gastrique	comprimés gastro résistant à prendre à distance des repas
lamivudine	Absorption de 80 à 85 % Cmax diminuée de 47 % par les aliments mais sans modification de l'aire sous la courbe	Prise pendant ou en dehors des repas
stavudine	Absorption de 86 %, légèrement diminuée par les aliments	Prise pendant ou en dehors des repas
abacavir	Cmax diminuée de 35 % par les aliments, mais avec diminution de l'aire sous la courbe de 5 % seulement (non significatif)	Prise pendant ou en dehors des repas
névirapine	Bonne absorption digestive > 90 %, non modifiée ni par les aliments, ni par la ddl, ni par les antiacides	Prise pendant ou en dehors des repas
éfavirenz	Absorption peu modifiée par un repas normal et augmentée de 50 % après un repas riche en matières grasses	Prise pendant ou en dehors des repas (à prendre au moment du coucher pour améliorer la tolérance neurologique)
ténofovir	La biodisponibilité passe de $26,3 \pm 12,2$ % à jeun, à $41,2 \pm 12,4$ % avec des aliments	Doit être pris au cours d'un repas
saquinavir	Meilleure absorption avec la prise d'aliments y compris en présence de ritonavir	Prise au cours d'un repas
ritonavir	La prise au cours des repas provoque une exposition plus élevée au ritonavir qu'une prise à jeun	Prise au cours d'un repas
indinavir	Absorption rapide à jeun, diminuée de 80 % par la prise d'aliments lipidiques et protéiques. En association avec le ritonavir, les concentrations sont très augmentées même avec un repas. Nécessité d'une hydratation importante pour éviter la sécheresse des téguments et les cristallisations rénales	Prise : – pendant ou en dehors d'un repas – avec de l'eau ou d'autres liquides (lait écrémé, demi-écrémé, jus de fruit, café et thé) ou encore à défaut avec une collation glucidique sans graisses Et boire 1,5 à 2 L d'eau non alcaline par jour, surtout dans les 3 heures qui suivent les prises
nelfinavir	Sur un estomac vide, l'aire sous la courbe est diminuée de 27 à 52 %	Prise au cours d'un repas
fosamprenavir	Associé au ritonavir, l'alimentation n'affecte pas l'absorption	Peut être pris au cours ou hors des repas
lopinavir/r	Les aliments (surtout lipidiques) accroissent l'absorption du lopinavir (de 48 à 130 %)	À prendre pendant les repas
atazanavir	Augmentation de la biodisponibilité avec un repas, même en présence de ritonavir	À prendre pendant les repas
tipranavir	La nourriture améliore la tolérance du tipranavir/r	À prendre pendant les repas

Voies d'administration

La plupart des antirétroviraux est présentée sous forme de gélules ou de comprimés, adaptés à l'administration par voie orale.

Les formulations galéniques désormais disponibles permettent de diminuer le nombre de gélules ou comprimés à avaler par prise et permettent d'améliorer l'observance. Certains patients ayant des difficultés à avaler préféreront les formes solutions ou suspension ; celles actuellement disponibles sont : *Rétrovir sirop*, *Epivir*, *Zérit*, *Viracept*, *Norvir*, *Telzir* et *Kaletra*.

Seul le *Rétrovir* est disponible par voie IV.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Les effets indésirables des antirétroviraux sont nombreux mais de gravité variable. Certains sont d'apparition rapide (toxidermie due à l'abacavir), d'autres retardées (neuropathies périphériques et lipodystrophies). Un bilan biologique (NFS, enzymes hépatiques) est nécessaire pour mettre en évidence l'apparition de toxicité hématologique ou hépatique. Enfin, rappelons que les bi- ou trithérapies rendent l'imputabilité d'un effet indésirable à tel ou tel composé parfois difficile.

Risques majeurs

► Contre-indications

Pour les interactions médicamenteuses contre-indiquées voir tableau 54.22.

L'hypersensibilité connue à l'un des médicaments contre-indique toujours sa poursuite ou sa réintroduction. Notamment, il est formellement contre-indiqué de réintroduire un traitement par l'abacavir s'il a été précédem-

ment arrêté du fait de l'apparition d'un syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée) et ce, en raison du risque de décès.

Certains antirétroviraux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère (se reporter au tableau 54.20).

– la zidovudine présente, de plus, les contre-indications suivantes :

- troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5 g/100 mL ou neutrophiles < 0,75.10⁹/L),
- nouveau-né ayant une hyperbilirubinémie nécessitant un autre traitement que la photothérapie ou ayant un taux de transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure à la normale ;

– l'éfavirenz est contre-indiqué en début de grossesse.

Les solutions buvables contenant de l'alcool sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 4 ans et en cas de grossesse, insuffisance rénale ou hépatique et traitement par disulfiram ou métronidazole.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les INNTI sont inducteurs enzymatiques, les IP désormais tous associés au ritonavir faible dose (sauf le nelfinavir) sont inhibiteurs de tous les médicaments métabolisés par le CYP3A.

Les interactions médicamenteuses des antirétroviraux de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 54.24. Pour les précautions d'emploi, se reporter aux RCP de chaque molécule, au livret « interactions » de l'Afssaps (site <http://www.afssaps.sante.fr>), ou au Mémento thérapeutique.

Toutes les interactions citées n'ont pas été évaluées par des études cliniques ou n'ont pas fait l'objet de notification aux centres de pharmacovigilance ; elles sont citées en fonction des connaissances de leurs caractéristiques pharmacocin-

Tableau 54.24. Interactions médicamenteuses des antirétroviraux bénéficiant d'une AMM.

DCI	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées
zidovudine	stavudine	ribavirine
lamivudine	emtricitabine	zalcitabine
didanosine		ganciclovir zalcitabine ténofovir ribavirine stavudine
stavudine	zidovudine	doxorubicine zalcitabine didanosine
névirapine	carbamazépine phénobarbital phénytoïne primidone rifampicine kétoconazole	contraceptifs oraux saquinavir rifabutine

Tableau 54.24. Interactions médicamenteuses des antirétroviraux bénéficiant d'une AMM. (Suite)

DCI	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées
saquinavir	rifampicine astémizole cisapride pimozide terfénadine	rifabutine
indinavir	astémizole cisapride pimozide terfénadine dihydroergotamine ergotamine	carbamazépine phénobarbital phénytoïne primidone alprazolam midazolam triazolam rifampicine
ritonavir	astémizole cisapride dihydroergotamine ergotamine terfénadine amiodarone bépridil clozapine dextropropoxyphène	encaïnide flécaïnide péthidine pimozide piroxicam propafénone quinidine rifabutine
nelfinavir	rifampicine astémizole cisapride pimozide dihydroergotamine	ergotamine terfénadine amiodarone quinidine
éfavirenz	astémizole cisapride	midazolam terfénadine triazolam
amprénavir	astémizole cisapride dihydroergotamine	ergotamine cisapride terfénadine rifampicine
lopinavir	cisapride astémizole dihydroergotamine ergotamine	
ténofovir		didanosine

tiques (métaboliques entre autres). Ainsi, il n'est pas prudent d'associer un inducteur enzymatique puissant tel que la rifampicine, aux IP (diminution importante des concentrations et risque d'inefficacité, même en association avec le ritonavir); ou les IP à des médicaments à marge thérapeutique étroite (dérivés de l'ergot, cisapride, astémizole et terfénadine qui n'est plus commercialisée en France).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis sont contre-indiquées avec les inhibiteurs de protéase et les INNTI, en raison de l'effet inducteur enzymatique de cette plante, qui peut conduire à des diminutions importantes des concentrations des médicaments associés.

Effets indésirables

Les effets indésirables des antirétroviraux sont nombreux; ils sont soit communs à une classe thérapeutique, soit spécifiques d'une molécule donnée au sein d'une classe. Plus de 50 % des patients traités présentent à des degrés divers des anomalies métaboliques. Elles sont observées avec l'ensemble des associations thérapeutiques. Les mécanismes physiopathologiques de ces anomalies sont encore très mal élucidés.

Il est recommandé :

- chez tout patient, dès l'initiation du traitement, de faire un bilan des risques cardio-vasculaires et de façon préventive d'instaurer une stratégie de prise en charge : arrêt du tabac, contrôle du surpoids, mesures diététiques, traitement de l'HTA, exercice physique ;
- de proposer aux patients une évaluation du bilan lipidoglycémique semestriel ;
- de notifier tout cas d'anomalies osseuses ou d'accident cardiovasculaire aux centres de pharmacovigilance.

► Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les effets indésirables et la surveillance qu'ils nécessitent pour les dépister ou les prévenir sont résumés dans le tableau 54.25.

La toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques peut expliquer un certain nombre des effets observés avec cette classe : lipoatrophie (perte de graisse sous-cutanée), neuropathies, pancréatites, myopathies, etc. La plupart de ces manifestations cliniques (lipoatrophie, neuropathie) sont peu ou pas réversibles après l'arrêt du traitement, et doivent donc être dépistées et prises en charge précocement. La manifestation biologique associée à cette toxicité est l'acidose lactique. La sévérité et le délai d'apparition de la toxicité mitochondriale sont variables en fonction des molécules, et des associations de molécules entre elles. Ainsi, la stavudine et la didanosine sont les antirétroviraux les plus pourvoyeurs de cette toxicité, et leur association est déconseillée, voire contre-indiquée chez la femme enceinte, en raison du risque d'acidose lactique grave.

Le ténofovir a un profil de toxicité métabolique plus favorable ; il possède cependant une toxicité tubulaire rénale, responsable en début de traitement d'hypophosphorémies

et d'élévations de la créatininémie, et exceptionnellement d'insuffisances rénales et de syndromes de Fanconi.

► Effets indésirables dus aux inhibiteurs de protéase

• Effets indésirables communs à tous les IP

- gastralgies, vomissements, diarrhées : ces effets digestifs sont les plus fréquents, surtout en début de traitement et en partie réversibles malgré la poursuite de celui-ci ;
- altération du goût, irritation de la gorge, peau et bouche sèches ;
- asthénie, céphalées ;
- somnolence, anxiété et insomnie ;
- paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique ;
- élévation des enzymes hépatiques nécessitant une surveillance rapprochée (bimensuelle), si les transaminases sont entre 2,5 et 5 fois la normale. Un arrêt du traitement est justifié pour des transaminases > 5 fois la normale avec reprise dès que les transaminases ont diminué (< 2,5 N) avec dosage plasmatique pour adaptation de posologie éventuelle. En cas de transaminases > 10 fois la normale, le traitement est arrêté définitivement et un changement de traitement est prescrit ;
- lipodystrophie : anomalies de répartition des graisses de type lipoatrophique avec diminution de la graisse sous-cutanée, ou de type lipohypertrophique avec augmentation de la graisse périviscérale tronculaire (augmentation du volume abdominal, gynécomastie, bosse de bison) et cervicale. Elles sont le plus souvent associées à des anomalies lipidiques et à une insulino-résistance ;

Tableau 54.25. Effets indésirables des inhibiteurs de la transcriptase inverse.

Médicaments	Principaux effets indésirables	Surveillance
zidovudine	Hématotoxicité : anémie, neutropénie Nausées, vomissements Myopathie	NFS CPK
didanosine	Diarrhée Pancréatite, hyperuricémie Neuropathie périphérique	NFS, amylasémie ou lipasémie, transaminases, triglycérides, uricémie
stavudine	Pancréatite Hépatotoxicité Neuropathie périphérique	NFS amylasémie ou lipasémie Transaminases
lamivudine et emtricitabine	Myélotoxicité en association avec l'AZT	NFS
abacavir	Syndrome d'hypersensibilité*	Surveillance clinique
névirapine	Éruptions cutanées pouvant être sévères (10 à 25 %) Hépatotoxicité	Surveillance clinique Transaminases
éfavirenz	Éruptions cutanées Sensations ébrieuses, troubles neuropsychiques	Surveillance clinique
ténofovir	Néphrotoxicité	Fonction rénale, phosphorémie

* La réaction d'hypersensibilité, qui disparaît en 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement, contre-indique formellement la reprise de celui-ci, la réintroduction de l'abacavir pouvant entraîner en quelques heures une récurrence très sévère, voire mortelle.

- intolérance glucidique ou plus rarement diabète, dyslipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie LDL). Ces troubles métaboliques sont traités par des mesures diététiques, des traitements hypolipémiants ou des antidiabétiques oraux de type metformine. En cas d'effets majeurs, ils peuvent conduire à des modifications de traitement ;
- chez des patients hémophiles de type A et B, des cas d'aggravation du syndrome hémorragique comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés. Une augmentation des posologies des facteurs VIII ou IX est nécessaire chez certains patients. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Il est donc nécessaire d'informer les patients hémophiles de la possibilité d'une augmentation des saignements.

• Effets indésirables spécifiques à certains inhibiteurs de protéase

Ritonavir :

- hyperuricémie, leucopénie (rare), hyperleucocytose avec toux ;
- avec le *Norvir* solution buvable, tenir compte des effets indésirables de type somnolence et vertiges, puisqu'il contient 43 % d'alcool.

Indinavir :

- hyperbilirubinémie libre isolée asymptomatique ;
- anémie hémolytique (pouvant nécessiter un changement d'IP) ;
- lithiases urinaires : l'indinavir est susceptible d'entraîner des lithiases urinaires par cristallisation du produit *in situ*. Ces lithiases se manifestent par des douleurs lombaires avec ou sans hématurie. Afin de prévenir cet effet indésirable, il est nécessaire d'associer des boissons abondantes et éventuellement une acidification temporaire (acide ascorbique, boisson à base de cola) et d'éviter les boissons alcalines (eaux gazeuses). Chez les patients ayant des antécédents de lithiase des voies urinaires, il est conseillé d'éviter l'indinavir. Le traitement des crises associe un AINS et un antispasmodique en essayant de maintenir le traitement. Si la crise est sévère, l'indinavir est arrêté 48 heures et repris aux mêmes doses avec conseils réitérés d'hydratation (1,5 litre) ;
- insuffisance rénale.

Nelfinavir : diarrhée fréquente (50-80 % dans les essais) ; le traitement est assuré par un ralentisseur du transit de type lopéramide.

Saquinavir : ulcérations buccales.

Lopinavir/r : diarrhée fréquente avec les capsules molles ; pancréatite, pouvant nécessiter une interruption du traitement. La tolérance des comprimés est actuellement mal connue.

Atazanavir : hyperbilirubinémie libre isolée asymptomatique, ou accompagnée d'un ictère cutanéomuqueux. L'intérêt de cet IP réside dans la moindre fréquence des anomalies métaboliques, dans la limite du recul des études disponibles en 2006. Il peut donc être proposé en relais d'un autre IP compliqué de dyslipidémie.

Tipranavir : hépatotoxicité.

Associations médicamenteuses nécessitant des précautions ou des ajustements de doses

► Interactions entre INTI

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau 54.26. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant 2 classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP). Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent (AUC + 60 % en moyenne). Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de la didanosine en hypoxanthine. Une diminution de la posologie de didanosine de 400 mg à 250 mg/j (patients de plus de 60 kg) pour éviter la survenue d'effets indésirables a été proposée. Cependant, une diminution des CD4 et des échecs virologiques ont été observés chez des patients traités par didanosine + ténofovir + éfavirenz pour des raisons non totalement élucidées, mais probablement liées à la puissance virologique non optimale de cette association. Une telle association n'est donc pas recommandée.

Tableau 54.26. Associations d'INTI non recommandées.

Associations	Commentaires
zidovudine et stavudine	Antagonisme (même kinase)
lamivudine et zalcitabine	Antagonisme (même kinase)
didanosine et stavudine	Toxicité mitochondriale augmentée
lamivudine et emtricitabine	Même site d'action
didanosine et ténofovir	Interaction pharmacocinétique et puissance virologique non optimale

► Interactions INTI-IP

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré récemment que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction n'est pas élucidé. À l'inverse, l'atazanavir/r et le lopinavir/r augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 %, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite.

► Interactions INNTI-IP

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés ; seule exception, les concentrations de nelfinavir ne sont pas modifiées par l'éfavirenz. L'utilisation des IP associés au ritonavir diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. Une mesure des concentrations est recommandée.

► Interactions entre IP

• **Place du ritonavir**

L'association d'un IP à du ritonavir à faible dose est habituelle et permet d'obtenir des concentrations résiduelles supérieures aux CI_{90} des virus sensibles (ce qui autorise la diminution de la posologie de l'IP) et souvent aux CI_{90} des virus mutés (Moyle et Back, 2001). Seul le nelfinavir est peu sensible à l'effet inhibiteur du ritonavir. À ce jour, les nouveaux IP sont développés d'emblée associés au ritonavir.

• **Associations d'IP**

Dans certaines situations, le clinicien peut être amené à associer deux IP à une faible dose de ritonavir. Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles. La réalisation précoce des dosages et la surveillance rapprochée de l'efficacité virologique sont recommandées.

► **Associations des antirétroviraux et de certains médicaments utilisés dans les infections opportunistes**

La majorité des antibiotiques est éliminée par voie rénale (pénicillines, céphalosporines, etc.) à l'exception des imidazolés et des macrolides. Des interactions, sans conséquence clinique, ont été décrites avec les INTI et le sulfaméthoxazole (compétition au niveau des transporteurs tubulaires rénaux). Il faut noter que la rifampicine, inducteur puissant, est contre-indiquée avec les IP et les INNTI. La rifabutine diminue les concentrations des IP et des INNTI, mais les IP inhibent son métabolisme. Il a été rapporté une augmentation très importante des concentrations de rifabutine et de son métabolite 25-O-désacétyl, lors de l'association avec le ritonavir, avec un risque d'uvéite pour le patient. La posologie de la rifabutine doit donc être diminuée en présence d'IP associé au ritonavir ou augmentée en présence d'éfavirenz (tableau 54.27). Les IP inhibent le métabolisme de la clarithromycine. Une augmentation des concentrations de clarithromycine et une diminution des concentrations de son métabolite actif (14-OH-clarithromycine) sont alors notées, ne nécessitant pas d'adaptation de posologie. Enfin, rappelons que le kétaconazole et l'itraconazole sont comme le ritonavir des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Un certain nombre de médicaments cytotoxiques utilisés dans le traitement des cancers sont métabolisés par le

CYP3A. Le traitement concomitant du VIH et du cancer doit être pris en charge dans des structures spécialisées.

► **Autres associations**

L'association d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doit être évitée :

- les IP sont contre-indiqués avec le cisapride, l'astémizole, le pimozide, compte tenu du risque de torsades de pointes et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme) ;
- les interactions avec les médicaments utilisés dans la prise en charge des infections opportunistes (rifabutine, antinéoplasiques, etc.) sont discutées ci-dessus ;
- les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse. En revanche, l'association avec la pravastatine, la fluvastatine, et la rosuvastatine est possible ;
- l'association d'IP avec certains antipaludéens tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, est à éviter. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG. Bien que la méfloquine soit métabolisée par le CYP3A, il ne semble pas y avoir d'interaction cliniquement significative avec le ritonavir ;
- le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus ou de la ciclosporine sera renforcé chez les patients transplantés infectés par le VIH.

L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations d'éthinylestradiol (prescrire les pilules contraceptives les plus dosées) et de la méthadone (risque de syndrome de sevrage). Les doses de méthadone seront ajustées en fonction des résultats du suivi thérapeutique.

L'absorption de l'atazanavir en présence d'antiacide est diminuée chez certains patients. L'association d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée ; la prise d'atazanavir et d'anti-H₂ ou de gel d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium doit être décalée dans le temps.

Contextes pathologiques et antirétroviraux : conduites à tenir

Les insuffisances rénales et hépatiques, préexistantes ou survenant sous traitement, sont susceptibles de modifier le métabolisme et d'amplifier les effets indésirables (et les interactions) des antirétroviraux. D'autres pathologies

Tableau 54.27. Adaptations de posologie avec la rifabutine.

Inhibiteurs de protéase*	Posologie de la rifabutine
tout IP associé au ritonavir	150 mg 3 fois/sem. (ou 1 jour sur 2)
nelfinavir, 1 250 mg 2 fois/j	150 mg/j ou 300 mg 2 fois/sem.
INNTI	
éfavirenz*, 600 mg/j	450 mg/j
néviparine, 200 mg 2 fois/j	300 mg/j

préexistantes (pancréatite, diabète, neuropathie périphérique, troubles hématologiques, etc.) sont susceptibles de s'ajouter à ceux des antirétroviraux. L'attitude thérapeutique préconisée dans certaines circonstances est résumée dans le tableau 54.28. Ce tableau n'est pas exhaustif, il regroupe les recommandations reconnues ou validées par l'AMM.

► Cas particulier : grossesse ou allaitement

La situation de la femme enceinte nécessitant un traitement antirétroviral est complexe. Le risque de toxicité fœtale reste très mal connu pour les différents antirétroviraux. Cependant, un traitement optimal pour la mère sera institué, en fonction de son statut immuno-virologique.

Pour la prévention de la transmission materno-fœtale, se reporter au chapitre spécifique.

L'éfavirenz et la zalcitabine (qui n'est plus commercialisée en France) sont contre-indiqués.

Le passage éventuel des inhibiteurs de protéase dans le lait maternel est inconnu, mais en raison du risque de passage du VIH à l'enfant, l'allaitement maternel est contre-indiqué pour les femmes infectées par le VIH.

CONSEILS AU PATIENT

Le pharmacien doit avant tout veiller à assurer une dispensation de façon confidentielle pour préserver l'anonymat et pour permettre un échange avec le patient.

Tableau 54.28. Conduite à tenir dans certains contextes pathologiques.

Pathologies et médicaments	Conduite à tenir
Insuffisance rénale	
didanosine	Diminuer la posologie (de 50 % chez l'anurique dialysé)
lamivudine	Adapter la posologie à la clairance de la créatinine
stavudine	Adapter la posologie à la clairance de la créatinine; contre-indication si clairance < 10 mL/min
Insuffisance rénale (Suite)	
névirapine	Contre-indication en l'absence de données
indinavir	Prudence si insuffisance rénale, hypovolémie, antécédent de lithiase urinaire Interruption si une néphropathie apparaît sous traitement
Altérations des tests hépatiques	
didanosine	
lamivudine	Prudence en cas de cirrhose sévère liée au virus de l'hépatite B
stavudine	Arrêt transitoire ou définitif en cas d'élévation des transaminases
névirapine	Contre-indication en raison de son métabolisme et en l'absence de données; arrêt en cas de perturbation modérée à sévère des paramètres fonctionnels
inhibiteurs de protéase	En cas d'insuffisance hépatique sévère : contre-indication En cas d'insuffisance légère à modérée en rapport avec une cirrhose : un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé.
Pancréatite	
didanosine lamivudine stavudine	
Diabète	
inhibiteurs de protéase	
Troubles hématologiques	
zidovudine	
indinavir	En cas d'anémie hémolytique sous indinavir : arrêter
inhibiteurs de protéase	En cas d'hémophilie : surveiller la survenue de saignements
Neuropathie périphérique	
didanosine	
lamivudine stavudine	En cas d'antécédent de neuropathie périphérique (diabète, éthyliste, etc.) : utilisation prudente de la didanosine, de la lamivudine et de la stavudine En cas de survenue d'une neuropathie périphérique : arrêt de la didanosine et de la stavudine

Devant des prescriptions souvent complexes qui peuvent associer médicaments antirétroviraux et médicaments utilisés dans la prévention ou le traitement de certaines maladies opportunistes, le pharmacien devra insister sur l'importance de l'observance : respect des prises et des horaires (malgré le nombre de comprimés). Il faudra, si besoin, signaler au patient la nécessité de respecter les horaires de prise en fonction des habitudes alimentaires, conseiller de boire abondamment avec l'indinavir. Ces conseils sont très importants en début de traitement. La bonne compréhension et le respect des modalités de prises, seront ultérieurement et régulièrement vérifiés. Il est également important de rappeler au patient que tout traitement peut entraîner des effets indésirables, et qu'en cas de mauvaise tolérance durable ou de l'apparition de signes inattendus, il est nécessaire de consulter le médecin.

Le rappel des règles hygiéno-diététiques peut être nécessaire. En effet, si un régime hypercalorique a été prescrit chez des malades cachectiques, la poursuite de ce régime, après réponse au traitement, n'est pas nécessaire voire délétère (troubles métaboliques).

Enfin, un rappel des principales interactions médicamenteuses est nécessaire surtout si la prescription comporte un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur de la transcriptase inverse non nucléosidique. Si la prescription comporte du ritonavir ou du nelfinavir, on rappellera à la patiente, l'importance d'une double contraception (mécanique en plus des œstroprogestatifs).

Il peut être utile de conseiller au patient de noter tout effet indésirable nouveau après la prise de nouveau médicament, afin de faciliter l'évaluation *a posteriori*.

Enfin, les règles de conservation des produits sont les suivantes :

Norvir, gélules à conserver au froid :

- de 2 à 8 °C : 3 à 6 mois ;
- de 8 à 20 °C : 1 semaine ;
- de 20 à 25 °C : 5 jours ;
- > 25 °C : 24 à 48 heures.

En tenir compte lors des déplacements et conseiller un emballage isotherme avec des glaçons.

Kaletra : capsules molles (ancienne formulation) et solution à conserver au froid. Par contre, les comprimés pelliculés récemment mis sur le marché n'ont pas de précaution particulière de conservation.

MODALITÉS DE DISPENSATION

ANTIRÉTROVIRAUX DISPOSANT D'UNE AMM

En France, les antirétroviraux sont des médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH annuelle). La première prescription est faite par un médecin hospitalier lors d'une consultation à l'hôpital. Cette ordonnance peut être

renouvelée par un médecin de ville, pendant un an à compter de la date de la dernière prescription hospitalière et au moins au bout de 6 mois, durée de validité d'une prescription pour l'assurance maladie. Le patient doit donc consulter un médecin hospitalier au moins une fois par an, pour faire renouveler son ordonnance hospitalière. Les modifications de traitement (changement de dose, suppression, ajout ou remplacement d'un antirétroviral par un autre), ne peuvent être prescrites que par un médecin hospitalier. Dès la première prescription, le patient peut aller chercher ses médicaments antirétroviraux dans une pharmacie de ville ou dans une pharmacie hospitalière. Le patient doit présenter au pharmacien son ordonnance hospitalière accompagnée, le cas échéant, de l'ordonnance de renouvellement de ville et de sa carte d'assuré social. Les antirétroviraux sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, que le patient soit ou non exonéré du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée (ALD).

ANTIRÉTROVIRAUX DISPOSANT D'UNE ATU

Compte tenu de la sévérité possible des échecs thérapeutiques, les nouveaux antirétroviraux sont mis à disposition rapidement par le biais d'une ATU nominative (indication et autorisation de traitement validées au cas par cas par l'Agence du médicament), puis de cohorte (gestion de la mise à disposition par l'industriel lorsque l'AMM est proche pour une (des) indication(s) validée(s) par l'Agence du médicament). À ce jour, le darunavir (TMC114) est disponible sous ATU de cohorte. La prescription est effectuée par un médecin hospitalier, la dispensation par un pharmacien hospitalier.

ANTIRÉTROVIRAUX EN ESSAI CLINIQUE

De nouveaux antirétroviraux sont en cours d'essai de développement par l'industrie pharmaceutique, notamment des molécules ayant des mécanismes d'action nouveaux comme les inhibiteurs de l'intégrase ou les inhibiteurs du récepteur CCR-5.

Du fait de la mise sur le marché rapide des traitements antirétroviraux, des essais post-AMM sont nécessaires pour évaluer entre autres :

- l'efficacité et la tolérance à plus long terme ;
- l'efficacité et la tolérance de certaines associations qui peuvent différer tant par la nature des médicaments associés que par leur nombre. La promotion de ces essais est le plus souvent assurée par des organismes scientifiques : ANRS (Agence nationale de recherche contre le sida et les hépatites virales) en France ou l'ACTG (*Aids Clinical Trials Group*) aux États-Unis. Ces essais sont souvent multicentriques afin d'inclure rapidement un grand nombre de patients. Ils sont mis en place dans les services spécialisés des centres hospitaliers. Les médicaments qui entrent dans le cadre de ces essais cliniques sont dispensés par les pharmaciens hospitaliers.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Le rapport d'experts 2006 souligne les éléments suivants pour une bonne prise en charge du patient infecté par le VIH :

- il faut envisager la mise au traitement dès que la valeur de 350 CD4/mm^3 est atteinte, en utilisant une trithérapie associant 2 analogues nucléos(t)idiques* et un inhibiteur de protéase** ou l'éfavirenz;
- l'objectif du traitement est d'obtenir, et de maintenir, une charge virale indétectable et des lymphocytes CD4 au-dessus de $500/\text{mm}^3$;
- les risques d'échec sont liés, en particulier, à une adhésion insuffisante au traitement et/ou à des virus devenus résistants;

- il est nécessaire de recourir à une équipe spécialisée pluridisciplinaire pour analyser les mécanismes des échecs : observance du patient, résistance du virus, concentration plasmatique des médicaments;
- de nouveaux médicaments sont disponibles depuis 2003 qui améliorent la commodité et la tolérance des traitements, ainsi que leur activité (en particulier chez les patients en multi-échec).

* (abacavir ou ténofovir ou zidovudine) + (lamivudine ou emtricitabine)

** fosamprénavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Mme M.I., 33 ans, est suivie depuis trois ans pour une infection à VIH, asymptomatique cliniquement, non traitée. Alors que son taux de lymphocytes CD4 était toujours supérieur à $500/\text{mm}^3$, un bilan réalisé 3 mois auparavant retrouvait 412 CD4/mm^3 et une charge virale VIH à 180 380 copies d'ARN-VIH plasmatique/mL. Trois mois après, la patiente reste asymptomatique (poids stable à 52 kg). La NFS, le bilan hépatique et la fonction rénale sont normaux. Les lymphocytes CD4 sont à $332/\text{mm}^3$ (12%) et l'ARN-VIH plasmatique est de 200 340 copies/mL. Le traitement actuel de la patiente comporte : *Esbériver* (3 cp./j) et *Méliane* (1 cp. 21 jours/28 jours).

QUESTIONS

1. Parmi ces propositions lesquelles sont exactes?

- Il est nécessaire de traiter en raison de l'ancienneté de l'infection à VIH.
- La patiente étant asymptomatique, il n'est pas nécessaire de traiter.
- Les CD4 étant $> 300/\text{mm}^3$, il n'y a pas lieu de commencer le traitement.
- Les CD4 $< 350/\text{mm}^3$ et l'ARN-VIH plasmatique $> 100\,000$ copies/mL sont des critères pertinents pour décider de traiter.

2. Le moment venu, quel est le traitement de première intention recommandé chez cette patiente?

- Une monothérapie car les CD4 sont encore élevés.
- Une bithérapie associant 1 INTI et 1 IP.
- Une trithérapie associant 2 INTI et 1 IP.
- Une trithérapie associant 2 INTI et un INNTI.

La patiente accepte une trithérapie comportant *Truvada* (emtricitabine + ténofovir, 1 cp./j), et *Sustiva* (éfavirenz, 1 cp./j), choisie en raison de ses horaires de travail décalés et de l'absence de contrainte alimentaire. Le traitement associé comporte : *Esbériver* (poursuivi), *Méliane* (poursuivi).

3. Quels sont, parmi les médicaments associés, ceux susceptibles d'interagir avec le Sustiva?

- Emtricitabine.
- Ténofovir.
- Esbériver*.
- Méliane*.

4. Quels sont les conseils à donner à cette patiente?

- Prendre *Truvada* au cours des repas.
- Prendre *Sustiva* le soir au coucher.
- Laisser un intervalle d'une heure entre la prise de *Sustiva* et la prise de *Truvada*.
- Conserver *Sustiva* entre 2 et 8 °C.

La patiente est revue au 14^e jour et à un mois de traitement. La tolérance est bonne. Un bilan mensuel comportant NFS et transaminases est prescrit. L'efficacité immuno-virologique est satisfaisante à 3 mois : CD4 = $453/\text{mm}^3$, ARN-VIH plasmatique inférieur à 50 copies/mL et le traitement est poursuivi sans modification, sous réserve d'un bilan trimestriel.

RÉPONSES

1. d)

L'indication thérapeutique est portée sur deux critères :

- baisse des lymphocytes CD4 : taux inférieur à $350/\text{mm}^3$ et baisse aggravée en 3 mois;

- ARN-VIH plasmatique : supérieur à 10 000 copies/mL et confirmé à deux reprises malgré l'absence de symptômes liés au VIH.

2. c), d)

Le schéma thérapeutique est discuté avec la patiente : une trithérapie est indiquée d'emblée (traitement de première intention selon le Rapport d'experts 2006), associant deux inhibiteurs de la transcriptase inverse combinés dans une même forme galénique (emtricitabine et ténofovir) et une troisième molécule. Cette dernière peut être un inhibiteur de protéase associé au ritonavir (lopinavir, fosamprenavir ou saquinavir) dont on connaît maintenant mieux les effets indésirables à long terme (lipodystrophie, troubles métaboliques) ou un inhibiteur non nucléosidique (éfavirenz), ce dernier étant facile à prendre (1 cp. le soir au coucher).

3. d)

Il y a un risque de diminution d'efficacité des œstroprogestatifs à cause de l'effet inducteur de l'éfavirenz. Il faut conseiller à la patiente d'utiliser des préservatifs.

4. a), b)

Sur un estomac vide, l'aire sous la courbe du ténofovir est diminuée de 30 %. Par ailleurs, la tolérance neurologique du Sustiva est meilleure si la prise a lieu le soir au coucher.

Cas n° 2. Monsieur D.D., 28 ans, présente une infection à VIH suivie depuis 10 ans, avec un antécédent de pneumocystose 8 ans auparavant et un traitement par mono- et bithérapie d'analogues nucléosidiques plus ou moins bien suivi.

Depuis août 1996, il est traité par une trithérapie associant stavudine + lamivudine + indinavir, alors qu'il était sévèrement immunodéprimé (53 lymphocytes CD4/mm³), avec une charge virale VIH élevée à 213 570 copies/mL.

Cette trithérapie a entraîné une amélioration immunologique et virologique, cependant incomplète (CD4 = 154/mm³ et ARN-VIH plasmatique = 15 820 copies/mL sur le bilan pratiqué trois mois auparavant). L'adhésion au traitement semble satisfaisante (moins d'un oubli de prise tous les 15 jours).

QUESTIONS

1. Quels sont les effets indésirables les plus couramment observés avec ce traitement (d4T + 3TC + indinavir)?

- Lithiase urinaire.
- Troubles hématologiques.
- Lipodystrophie.
- Neuropathie périphérique.
- Toxidermies.

Le patient est revu en consultation. Les lymphocytes CD4 sont à 85/mm³ (6 %) et l'ARN-VIH plasmatique est élevé à 89 740 copies/mL. L'échec immuno-virologique est donc confirmé et une modification thérapeutique discutée.

2. Quelle est l'attitude à avoir face à l'échec immuno-virologique de ce traitement?

- Il faut augmenter les posologies.
- Il faut changer uniquement l'inhibiteur de protéase.
- Il faut ajouter des médicaments au traitement actuel.
- Il faut changer si possible l'ensemble des antirétroviraux.

Le choix se porte finalement sur une trithérapie de rattrapage associant : *Truvada* (association ténofovir + emtricitabine en 1 prise par jour), *Sustiva* (éfavirenz, 1 cp. en 1 prise le soir au coucher), *Telzir* (fosamprenavir 1 cp 2 fois par jour) et *Norvir* (1 cp 2 fois par jour).

3. Quels sont les effets indésirables les plus couramment observés avec ce nouveau traitement?

- Insuffisance rénale.
- Troubles hématologiques.
- Lipodystrophie.
- Neuropathie périphérique.
- Toxidermies.

Un dosage plasmatique de ritonavir et d'amprénavir est prescrit en raison des incertitudes sur les interactions entre l'éfavirenz et les inhibiteurs de protéases. Le patient est suivi régulièrement, le bilan biologique n'est pas modifié et les dosages d'inhibiteurs de protéases sont adaptés. Les CD4 montent à 102/mm³ à 3 mois et 148 à 6 mois. L'ARN-VIH plasmatique est bas à 3 050 copies/mL à trois mois et est inférieur au seuil de 50 copies/mL à 6 mois. Le traitement est donc poursuivi avec une bonne tolérance, observance et maintien d'une efficacité satisfaisante.

RÉPONSES

1. a), c), d)

- L'indinavir est susceptible d'entraîner des lithiases urinaires par cristallisation du produit *in situ*.
- La lamivudine possède des effets myélotoxiques très peu fréquents.
- La lipodystrophie est un effet indésirable fréquemment rencontré chez les patients traités, et semble favorisée par l'utilisation de la stavudine et des IP.
- La neuropathie périphérique est la toxicité à long terme la plus fréquente du d4T.

2. d)

Le choix doit donc tenir compte des antirétroviraux déjà reçus par le patient et du risque de résistances virologiques croisées entre les différents composés, en changeant l'ensemble si possible.

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, le ténofovir n'a pas été utilisé. Le patient n'a pas reçu d'inhibiteurs non nucléosidiques (névirapine, éfavirenz). Les traitements de rattrapage après un premier inhibiteur de protéase sont limités : association ritonavir + [atazanavir, ou fosamprenavir, ou lopinavir, ou saquinavir] (réponse virologique chez 40 % à 70 % des patients exposés à l'indinavir). Les tests de résistance apportent une aide décisionnelle pour adapter la thérapeutique aux profils de sensibilité du virus. Ils sont à discuter chez ce patient.

3. c), e)

- a) L'insuffisance rénale est possible mais très rare avec le ténofovir.
- b) L'emtricitabine, comme la lamivudine, possède des effets myélotoxiques très peu fréquents.
- c) La lipodystrophie est un effet indésirable rencontré chez les patients traités par fosamprenavir + ritonavir.
- e) Les éruptions cutanées sont fréquentes avec les INNTI (3-8 % dans les essais), survenant dans les premières semaines de traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Dictionnaire Vidal. — 2007, édition du Vidal.

ANONYME. — Résumé des caractéristiques des produits Afssaps et EMEA.

AFSSAPS — Livret interaction consultable sur le site internet : <http://www.afssaps.sante.fr>.

BACK D.J., BURGER D.M., FLEXNER C.W., GERBER J.G. — The pharmacology of antiretroviral nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors : implications for once-daily dosing. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005, 39 Suppl 1 :S1-23.

DARIOSECQ J.M., TABURET A.M., GIRARD P.M. — *Infection VIH. Mémento thérapeutique 2005*. Doin, Paris, 2005. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults

and adolescents. Octobre. 2006 : site internet <http://AIDSinfo.nih.gov>

MOUSCADET J.F., DEPREZ E. — Récents développements de la pharmacologie anti-VIH. *L'actualité Chimique* 2003, nov-dec, 128-134

MOYLE GJ, BACK D. — Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Medecine*, 2001, 2, 105-113.

RAPPORT 2006. — *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : recommandations du groupe d'experts*. Sous la direction du Pr P. Yeni. Paris, 2006, Médecine-Sciences, Flammarion (consultable sur le site internet <http://www.sante.gouv.fr>).

PLAN DU CHAPITRE

Remerciements	1093
Généralités	1094
Physiopathologie	1094
Formes cliniques des candidoses	1094
Médicaments utilisés	1096
Classification	1096
Mécanisme d'action	1096
Relation structure-activité	1100
Pharmacocinétique	1100
Critères de choix thérapeutique	1102
Traitement des candidoses cutanées et	
unguéales	1102
Candidoses cutanées	1102
Candidoses unguéales	1102
Traitement des candidoses oropharyngées et	
digestives	1102
Candidoses oropharyngées	1102
Candidoses digestives	1103
Traitement des vulvo-vaginites candidosiques	1103
Traitement des candidoses invasives	1103
Optimisation thérapeutique	1104
Optimisation posologique	1104
Posologie et plan de prise	1104
Adaptation posologique	1108
Optimisation de l'administration	1111
Candidoses cutanées	1111
Candidoses unguéales	1111
Candidoses oropharyngées	1111
Œsophagites candidosiques	1112
Vulvo-vaginites candidosiques	1112
Candidoses invasives	1112
Prévention de l'iatropathologie	1113
Prévention des risques majeurs	1113
Prévention des effets indésirables	1116
Conseils au patient	1118
CE QU'IL FAUT RETENIR	1119
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1120
Références bibliographiques	1122

55

Traitement des candidoses

Chapitre révisé pour cette édition par :

Marc Talbert

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpitaux de Saint-Denis,
Saint-Denis, France*

Marie Thuong-Guyot

*Praticien hospitalier, réanimateur,
centre hospitalier de Saint-Denis,
Saint-Denis, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Marc Talbert

*Praticien hospitalier, pharmacien,
hôpitaux de Saint-Denis,
Saint-Denis, France*

Remerciements aux docteurs

F. Fraïsse, M. Hehn et N. Godineau

pour leurs conseils et pour la relecture de ce chapitre

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Les candidoses sont des mycoses fréquentes, provoquées par des champignons microscopiques du genre *Candida*. Il existe de nombreuses espèces de *Candida*, dont seules quelques-unes sont pathogènes, essentiellement *Candida albicans*. D'autres espèces peuvent être retrouvées avec une fréquence nettement moindre (*Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*). L'arsenal thérapeutique s'est élargi avec l'avènement de nouvelles molécules moins toxiques dans un contexte de résistance croissante aux antifongiques classiques.

Candida spp se présente sous forme de levures rondes ou ovales se reproduisant par bourgeonnement ou sous forme de filaments mycéliens ramifiés. La présence à l'examen direct de levures bourgeonnantes en grande quantité ou de filaments mycéliens est un indice de pathogénicité, qu'il est impératif de rechercher.

Candida albicans est un endosaprophyte exclusif des muqueuses digestive et vaginale. Il n'est pas retrouvé sur la peau normale. Dans certaines conditions et à la faveur de facteurs locaux ou de terrains prédisposés favorables, la levure passe de l'état commensal à l'état pathogène entraînant des infections cutanéomuqueuses diverses et, plus rarement, des lésions viscérales profondes. Certains patients fragilisés se colonisent à *Candida* sans infection vraie. La détermination du statut colonisé/infecté n'est pas aisée, nécessite d'être vigilant quant à l'épidémiologie du patient et rigoureux dans une démarche diagnostique souvent difficile.

Les facteurs favorisants locaux et généraux sont les suivants :

- **facteurs locaux** : les candidoses sont souvent présentes au niveau des plis, en raison de l'humidité (sudation) et de la macération qui y règnent, particulièrement dans le

cas d'une hygiène personnelle déficiente ou de port de vêtements ou de chaussures en matières synthétiques. L'acidité du milieu (utilisation de savons acides) ou le contact avec les sucres (périoronxis des confiseurs) ou l'eau (mycoses des « plongeurs ») sont également des facteurs favorisants ;

- **facteurs généraux** : de nombreux facteurs physiopathologiques ou extrinsèques sont susceptibles de favoriser la prolifération des candidoses (tableau 55.1).

Formes cliniques des candidoses

On distingue classiquement les candidoses cutanéomuqueuses, non invasives, des candidoses systémiques dites invasives.

► Candidoses cutanéomuqueuses

Intertrigos candidosiques (épidermomycoses à levure). — Ils sont souvent localisés au niveau des grands plis (interfessier, sous-mammaire, inguinal) ou des petits plis (espaces interdigitaux des mains et des pieds) et forment de façon symétrique un érythème rouge foncé prurigineux accompagné de dépôts blanchâtres et d'une colle-rette épidermique dont le bord interne est libre.

Périoronxis et onyxis (onychomycoses). — Située au niveau des mains, l'atteinte de l'ongle est le plus souvent précédée d'un périoronxis érythémateux et douloureux, laissant sourdre un suintement séropurulent riche en levures. Aux pieds, l'atteinte de l'ongle précède le périoronxis, l'ongle devenant blanc, brun ou vert-brun, s'amincissant et se décollant.

Candidoses oropharyngées et digestives. — Tout le tube digestif peut être atteint. L'atteinte la plus classique est la stomatite candidosique dite « muguet buccal », mais il existe des formes partielles de candidose buccale comme la glossite, caractérisée par une langue rouge décapillée associée souvent à une ouranite (inflammation de la voûte palatine) ou au contraire une « langue noire » candidosique.

Tableau 55.1. Facteurs favorisant la prolifération des candidoses.

FACTEURS FAVORISANTS	physiologiques	Grossesse (après le 4 ^e mois) Nouveau-né, prématuré Sujet âgé
	pathologiques	Hémopathies malignes Agranulocytose Immunodéficience congénitale (insuffisance de la fonction phagocytaire) Immunodéficience acquise (sida) Diabète Endocrinopathies (malade de Cushing, hypoparathyroïdie, hypothyroïdie) Cirrhose, hépatite Héroïnomanie
	extrinsèques	Traitement par les antibiotiques (à large spectre), anticancéreux, immunosuppresseurs, corticoïdes, œstrogénostatifs Radiothérapie Traumatisme cutané (incision chirurgicale, brûlures, etc.) Chirurgie cardiaque ou abdominale Suralimentation parentérale Transplantations Actes invasifs (drains, cathétérismes, etc.)

Ces lésions sont souvent associées à une perlèche ou à un intertrigo du pli des commissures labiales.

L'atteinte œsophagienne (œsophagite avec fausses membranes et ulcérations) est fréquente chez le sujet VIH-positif et est considérée comme un élément du passage à l'état de sida.

Dans l'estomac, *Candida albicans* peut surinfecter un ulcère ou un cancer ou, rarement, être responsable de gastrite ou de boules fongiques. Les atteintes intestinales sont rares. Il peut exister des anites douloureuses et prurigineuses, témoins d'une candidose digestive, avec extension possible au pli interfessier.

Candidoses génitales. — Les localisations génitales entraînent chez l'homme une balanite et chez la femme une vulvovaginite se manifestant par un prurit vulvaire avec des brûlures et une dyspareunie (douleurs pendant le coït chez la femme) accompagnées de leucorrhées abondantes, épaisses et classiquement caillabottées. Les muqueuses atteintes sont érythémateuses, douloureuses et présentent un enduit blanchâtre. Il s'agit des seules formes de candidoses contagieuses, à transmission vénérienne. Leur survenue est souvent liée à des facteurs favorisants : grossesse, prise d'antibiotiques ou de contraceptifs oraux, diabète, soins locaux excessifs, infection virale ou bactérienne associée. Elles sont fréquemment récidivantes. Les candidoses génitales peuvent se compliquer d'urétrite. Elles sont fréquemment associées à une candidose digestive, constituant un réservoir intestinal.

Candidoses ORL. — Elles se situent au niveau des amygdales (enduit blanc crémeux et fausses membranes) et de l'oreille moyenne (infection souvent mixte fongique et bactérienne).

Autres atteintes cutanéomuqueuses

- **candidose muco-cutanée chronique** : il s'agit d'une forme chronique rare apparaissant le plus souvent chez l'enfant (mais non exclusivement) et caractérisée par des lésions étendues d'aspect granulomateux, labiales, buccales, cutanées et unguéales. Cette forme semble liée à un déficit de la fonction lymphocytaire T, parfois associé à une dysgénésie thymique ou à une insuffisance polyendocrinienne ;
- **allergies à *Candida* (mycides)** : elles se manifestent par un eczéma, une urticaire ou un érythème ;
- **pyodermes** : ces lésions bulbeuses et pustuleuses d'origine candidosique, siégeant par exemple sur la face et résistant à l'antibiothérapie, sont rares.

► Candidoses invasives

La dissémination dans l'organisme de *Candida* entraîne des septicémies, dites candidémies (au moins une hémoculture positive), de plus en plus fréquentes et graves d'un mauvais pronostic particulièrement chez les cancéreux, les leucémiques, les patients chirurgicaux (chirurgie abdominale, cardiaque, urinaire) ou les transplantés soumis à un traitement immunodépresseur.

Une autre population à risque correspond aux patients soumis à des méthodes invasives (cathétérisme, corps étranger, etc.) ou à une nutrition parentérale prolongée.

La contamination est le plus souvent endogène à point de départ digestif, génito-urinaire ou cutané.

Il existe dans moins de 10 % des cas des formes septicémiques pures, parfois appelées « candidémies simples ».

La candidémie est dite transitoire lorsque sa durée est inférieure à 24 heures sans atteinte profonde ni dissémination. Dans le cas contraire, elle est dite persistante.

Les candidémies peuvent être isolées ou associées à une atteinte d'organe, dans ce dernier cas on distingue les candidoses invasives localisées (un site normalement stérile) et celles qui sont disséminées (au moins deux organes atteints ou deux sites stériles non contigus). De nombreuses localisations ont été décrites : rein et arbre urinaire, œil, poumons, cœur, appareil digestif, système nerveux, système locomoteur, péritonite.

• Rein et arbre urinaire

La présence de levures dans les urines est d'interprétation délicate car elle peut correspondre à des situations très différentes en gravité. Le seuil de 10^4 levures/mL à l'ECBU est souvent considéré comme significatif pour distinguer une candidurie au stade de « colonisation » d'une infection urinaire vraie à *Candida* mais dont l'interprétation sera différente selon l'existence d'un sondage vésical en place ou non.

Les candiduries sur sondage surviennent en secteur de gériatrie, de réanimation ou d'oncohématologie. Le terrain prédisposant augmente le risque de développer une candidose invasive et nécessite la recherche de la colonisation d'autres sites. Isolées, ces candiduries induisent peu de morbidité et reposent sur l'ablation de la sonde vésicale.

En dehors du sondage vésical, les situations cliniques sont :

- simple contamination du prélèvement par un foyer digestif ou vaginal, ou infection urinaire basse de type cystite ;
- pyélonéphrite souvent d'origine ascendante (atteinte du bassinet) ;
- véritable candidose disséminée par voie hématogène (lésions le plus souvent corticales).

• Œil

La candidose oculaire peut être la conséquence d'une dissémination hématogène en particulier chez l'héroïnomane, d'un traumatisme ou ulcération locale ou encore de l'extension d'un « muguet » de la conjonctive. Elle se traduit par des troubles de la vision, une photophobie et une douleur oculaire. L'examen du fond d'œil révèle une rétinite avec taches cotonneuses, blanc jaunâtre. Sans traitement, il peut survenir une complication majeure qui est une fonte purulente de l'œil.

• Poumons

La candidose broncho-pulmonaire est une atteinte rare sur terrain prédisposé. Elle résulte d'une diffusion hématogène ou de l'extension d'une candidose oropharyngée. Elle provoque des broncho-pneumopathies subaiguës ou chroniques. Le diagnostic en est difficile, la certitude ne pouvant venir de la présence de *Candida* dans les crachats (leur présence en abondance et sous forme mycélienne est toutefois évocatrice), mais de l'examen histologique après biopsie réalisée sous fibroscopie bronchique.

• Cœur

L'atteinte cardiaque se manifeste le plus souvent par une endocardite généralement à la suite de la pose de matériel étranger (prothèse valvulaire, stimulateur cardiaque, cathéter central). L'héroïnomanie comme l'existence d'antécédents d'endocardite bactérienne sont également des facteurs favorisants. Les manifestations cliniques sont très proches de celles de l'endocardite bactérienne. Le traitement en est difficile (pénétration des antifongiques dans les végétations) et le pronostic sombre. Des myocardites sont possibles.

• Appareil digestif

Les atteintes digestives peuvent être la porte d'entrée de la septicémie ou d'une localisation secondaire. Les localisations œsophagiennes, survenant tardivement au cours de l'infection rétrovirale à VIH, sont considérées par certains auteurs comme des candidoses non invasives. Les atteintes biliaires, hépatiques et pancréatiques surviennent essentiellement chez les malades neutropéniques, notamment leucémiques ou agranulocytaires.

Il existe un tableau particulier de « candidose hépatosplénique », caractéristique du patient ayant reçu une chimiothérapie aplasante, survenant le plus souvent à distance de l'épisode initial de neutropénie fébrile et après la restauration hématologique. Il associe fièvre, altération de l'état général, hépatosplénomégalie et altération du bilan hépatique. Les hémocultures sont souvent négatives, le diagnostic repose sur des arguments histologiques, l'aspect à l'échographie et au scanner ou l'isolement du germe à partir des fragments biopsiques.

• Système nerveux

Ces localisations sont rares (sauf dans le cas de septicémie avec atteinte myocardique) et se manifestent par un abcès du cerveau ou une méningo-encéphalite, dont le diagnostic est difficile.

• Système locomoteur

Les atteintes ostéo-articulaires à *Candida* peuvent survenir plusieurs semaines après une septicémie et touchent le plus souvent le genou. Les spondylo-discites touchent principalement les héroïnomanes. Des localisations musculaires (myosites) ont été décrites (en particulier avec *Candida tropicalis*), surtout chez le patient neutropénique.

• Péritonite

Elle peut être secondaire à une dialyse péritonéale ou à une perforation d'organe creux, ou représenter l'origine ou la conséquence d'une candidose disséminée.

• Folliculites à *Candida*

Il s'agit d'un syndrome septicémique décrit chez les héroïnomanes avec fièvre, frissons, douleurs diffuses dans les heures suivant l'injection de drogue. Ce syndrome se caractérise par de nombreux nodules douloureux localisés au niveau du cuir chevelu, avec des adénopathies satellites.

• Cas particulier des candidoses néonatales

Les nouveau-nés, particulièrement prématurés, et les nourrissons présentent un risque de candidose augmenté en raison de l'immaturité de leur système immunitaire. Un grand nombre d'entre eux présente ainsi un « muguet » buccal ou un érythème fessier à *Candida*. La contamination a lieu lors de l'accouchement, les lésions apparaissant quelques jours après. Le « muguet » buccal du nourrisson peut dans certains cas évoluer vers une dissémination aiguë avec obstruction respiratoire et broncho-pneumonie.

En fait, la plupart des candidoses néonatales disséminées (méningite, arthrite, endophtalmie, atteinte rénale) sont liées à l'existence d'un cathéter IV, à une pathologie gastro-intestinale ou pulmonaire préexistante ou à un traitement par les antibiotiques ou les corticoïdes.

Il existe enfin une forme particulière de candidose congénitale correspondant à une acquisition *in utero* à la faveur d'une infection vaginale ou placentaire, d'une amniotite ou de rupture prolongée des membranes. Il s'agit d'une éruption cutanée précoce surtout sur le tronc et le visage avec vésicules jaunes sur une base érythémateuse, non accompagnée de fièvre.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Classification

Les différents antifongiques utilisés dans le traitement des candidoses sont classés dans les tableaux 55.2 et 55.3.

Mécanisme d'action (figure 55.1)

► Polyènes

Ils agissent par altération de la perméabilité de la membrane fongique, après fixation sur les stérols membranaires (ergostérol) et formation de pores ou canaux transmembranaires, entraînant la fuite de constituants cellulaires (protéines), de sodium et de potassium. Ce mode d'action au niveau des stérols membranaires semble expliquer l'antagonisme observé *in vitro* avec les azolés. D'autres mécanismes d'action ont été proposés : auto-oxydation avec formation de radicaux libres et action immunomodulatrice avec stimulation de l'activité des macrophages. La fixation aspécifique sur les cellules de mammifères (cholestérol) explique sa toxicité en particulier rénale.

In vivo et aux doses thérapeutiques, l'amphotéricine B présente une action fongistatique ou fongicide (dépendante de la concentration de la molécule et du pH, optimal entre 6 et 7,5).

► Flucytosine

La 5-fluorocytosine (5-FC) est un antimétabolite de la cytosine, auquel sont sensibles les champignons susceptibles de la désamminer (par action de la cytosine-désaminase) avec formation de 5-fluoro-uracile (5-FU). Le 5-FU interfère avec la synthèse des acides nucléiques et des protéines. L'action observée *in vivo* est fongistatique.

Tableau 55.2. Antifongiques systémiques utilisés dans le traitement des candidoses.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Polyènes			
amphotéricine B desoxycholate (AmBc)	Fungizone	Poudre pour usage parentéral IV (perfusion)	50 mg
amphotéricine B liposomale	Ambisome	Poudre pour suspension de liposomes pour perfusion	50 mg
amphotéricine B complexe phospholipidique (ABLC)	Abelcet	Suspension injectable à diluer pour perfusion	100 mg/20 mL
Flucytosine			
5-fluorocytosine (5-FC)	Ancotil	Comprimé sécable	500 mg
	Ancotil	Solution injectable pour perfusion	2,5 g/250 mL (1 %)
Imidazolés			
kétoconazole	Nizoral	Comprimé	200 mg
	Nizoral	Suspension buvable	1 mg/gtte (100 mg/c à c)
Triazolés			
fluconazole	Triflucan	Gélule*	50 mg*
	Triflucan	Poudre pour suspension buvable*	50 mg/5 mL
	Triflucan	Gélule	100, 200 mg
	Béagyne	Poudre pour suspension buvable	200 mg/5 mL
		Gélule**	150 mg
	Triflucan	Solution injectable pour perfusion	100 mg/50 mL 200 mg/100 mL 400 mg/200 mL
itraconazole	Sporanox	Solution buvable*** Gélule Solution injectable à diluer pour perfusion (ATU)	100 mg/10 mL 100 mg 250 mg/25 mL
voriconazole	Vfend	Comprimé Suspension buvable Poudre pour solution à diluer pour perfusion	50, 200 mg 40 mg/mL 200 mg
Échinocandines			
caspofungine	Cancidas à conserver entre 2 et 8 °C	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	50, 70 mg
Allylamines			
terbinafine	Lamisil	Comprimé sécable****	250 mg

* Indications d'AMM limitées au traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés (affection maligne, sida) et des candidoses buccales atrophiques.

** Indications d'AMM limitées au traitement des candidoses vaginales et périnéales récidivantes

*** Indications d'AMM limitées au traitement des candidoses oropharyngées et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH.

**** Indications d'AMM limitées au traitement des candidoses cutanées lorsqu'elles ne peuvent être traitées localement.

Tableau 55.3. Antifongiques à usage local ou à visée digestive utilisés dans le traitement des candidoses.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Polyènes			
amphotéricine B	<i>Fungizone</i>	Capsule	250 mg
	<i>Fungizone</i>	Suspension buvable	100 mg/mL
	<i>Fungizone</i>	Suspension pour application cutanée (lotion)	3 %
nystatine	<i>Mycostatine</i>	Comprimé enrobé	500 000 UI
	<i>Mycostatine</i>	Poudre pour suspension buvable	100 000 UI/mL
Imidazolés			
	<i>Daktarin buccal</i>	Gel buccal	2 % (62,5 mg/c. mes.)
	<i>Daktarin</i>	Poudre	2 %
	<i>Gyno-Daktarin</i>	Capsule vaginale	400 mg
éconazole	<i>Pévaryl</i>	Crème	1 %
	<i>Pévaryl</i>	Poudre	1 %
	<i>Pévaryl</i>	Spray solution	1 %
	<i>Pévaryl</i>	Émulsion fluide	1 %
	Génériques : <i>Dermazol, Econazole, Fongéryl, Fongiléine, Mycoapaisyl</i>	Crème Poudre Spray-solution Émulsion fluide	1 % 1 % 1 % 1 %
	<i>Gyno-Pévaryl</i>	Ovule	150 mg
	<i>Gyno-Pévaryl LP</i>	Ovule LP	150 mg
kétoconazole	<i>Ketoderm</i>	Crème	2 %
isoconazole	<i>Fazol</i>	Crème	2 %
	<i>Fazol</i>	Émulsion fluide	2 %
	<i>Fazol</i>	Poudre	2 %
	<i>Fazol G</i>	Ovule	300 mg
bifonazole	<i>Amycor</i>	Crème	1 %
	<i>Amycor</i>	Spray-solution	1 %
	<i>Amycor</i>	Poudre	1 %
bifonazole + urée	<i>Amycor Onychoset</i>	Pommade	1 %
tioconazole	<i>Trosyd</i>	Crème	1 %
	<i>Gyno-Trosyd</i>	Ovule	300 mg
oxiconazole	<i>Fonx</i>	Crème	1 %
	<i>Fonx</i>	Spray-solution	1 %
	<i>Fonx</i>	Poudre	1 %
fenticonazole	<i>Lomexin</i>	Crème	2 %
	<i>Terlomexin</i>	Capsule vaginale	200 mg
	<i>Lomexin</i>	Capsule vaginale	600 mg
sulconazole	<i>Myk</i>	Crème	1 %
	<i>Myk</i>	Poudre	1 %
	<i>Myk</i>	Solution	1 %

Tableau 55.3. Antifongiques à usage local ou à visée digestive utilisés dans le traitement des candidoses. (Suite)

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
butoconazole	<i>Gynomyk</i>	Ovule	100 mg
omoconazole	<i>Fongamil</i>	Crème	1 %
	<i>Fongamil</i>	Poudre	1 %
	<i>Fongamil</i>	Spray-solution	1 %
	<i>Fongarex</i>	Ovule	900 mg
sertaconazole	<i>Monazol</i>	Crème	1 %
		Ovule	300 mg
Allylamines			
terbinafine	<i>Lamisil</i>	Crème	1 %
Antifongiques à usage local			
amorolfine	<i>Loceryl</i>	Solution pour application locale filmogène	5 %
ciclopiroxolamine	<i>Mycoster</i>	Crème	1 %
	<i>Mycoster</i>	Poudre	1 %
	<i>Mycoster</i>	Solution pour application locale	1 %
ciclopirox	<i>Mycoster</i>	Solution pour application locale filmogène	8 %
cristal violet et vert de méthyle	Solution de Milian	Solution	0,25 %

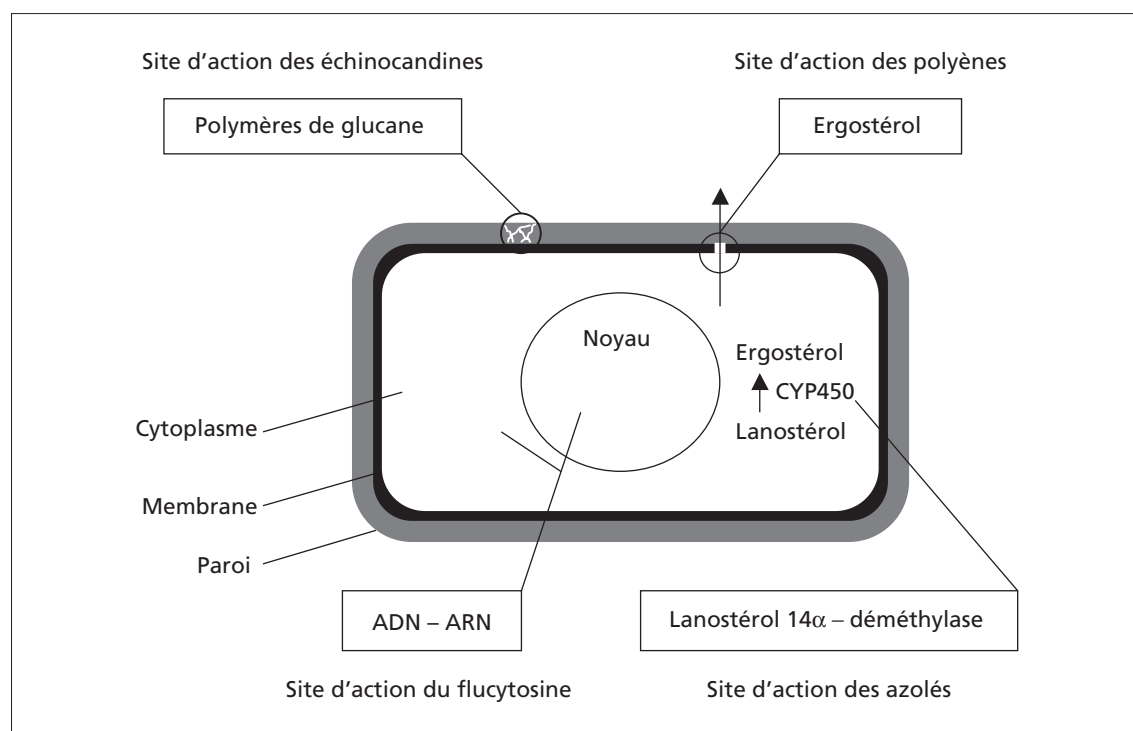


Figure 55.1. Sites d'action des antifongiques.

► Azolés

Cette famille comprend les imidazolés et les triazolés. Ils agissent par inhibition du cytochrome P450 des champignons et du système enzymatique (lanostérol 14 α -déméthylase) permettant la transformation du lanostérol en ergostérol, constituant essentiel de la membrane cytoplasmique fongique. Ce mode d'action est complété par une perturbation d'autres enzymes de la cellule fongique : cytochrome P peroxydase, catalase, chitine synthétase. Les azolés exercent le plus souvent une action uniquement fongistatique.

► Échinocandines

La caspofungine est la première échinocandine commercialisée, elle inaugure une nouvelle famille d'antifongiques : les inhibiteurs de la synthèse des glucanes. La caspofungine est un lipopeptide semi-synthétique synthétisé à partir d'un produit de fermentation de *Glarea lozoyensis*.

La caspofungine inhibe la synthèse du β (1,3)-D-glucane (inhibition compétitive de la (1,3) glucane synthase), constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique mais absent des cellules de mammifères, ceci expliquant la bonne tolérance de ce médicament.

La caspofungine possède un large spectre antifongique et une action fongicide vis-à-vis de *Candida spp*.

► Allylamines

La terbinafine agit à une étape précoce de la synthèse de l'ergostérol membranaire par inhibition de la squalène époxydase, entraînant une accumulation intracellulaire de squalène et une déficience en ergostérol, qui seraient responsables de son activité fongicide.

Relation structure-activité

► Polyènes

L'amphotéricine B est un macrolide polyénique composé d'une chaîne polyhydroxylée hydrophile associée à une chaîne polyénique lipophile comprenant sept doubles liaisons conjuguées et un aminosucre, la micosamine.

Cette substance est insoluble dans l'eau. L'adjonction d'un sel biliaire, le désoxycholate, permet d'obtenir une suspension micellaire pouvant être administrée par voie IV.

Plusieurs formulations galéniques lipidiques ont été développées : vectorisation liposomale, complexe phospholipidique (ABLC). Elles doivent permettre une meilleure tolérance de l'amphotéricine B.

Après pénétration à travers la paroi du champignon, les polyènes se fixent sur la membrane et forment des pores transmembranaires, leurs extrémités hydrophiles étant tournées vers la lumière du pore et leurs extrémités lipophiles vers la membrane.

► Flucytosine

La 5-FC est une très petite molécule, dérivée fluorée de la cytosine, active sur la levure après transformation en 5-FU, grâce à la cytosine-désaminase.

► Azolés

Les molécules originales comme le miconazole ou le kétoconazole sont toutes composées d'un noyau imidazole substitué de plusieurs groupements lipophiles, le plus souvent aromatiques (en particulier phényl substitué en 2 et 4 par des halogènes).

Les dérivés comme le fluconazole ou l'itraconazole présentent un ou deux noyaux triazolés, apportant une meilleure stabilité et des caractéristiques pharmacocinétiques plus favorables. Les modifications structurales du fluconazole (substitution d'un cycle triazolé par une fluoropyrimidine, ajout d'un radical méthyle) ayant abouti au voriconazole confèrent à ce dernier une plus grande affinité pour la 14 α déméthylase avec une activité antifongique supérieure et un spectre plus large.

Pharmacocinétique

► Polyènes

L'amphotéricine B est très peu résorbée après administration par voie orale, seule son utilisation par voie IV permettant le traitement d'une mycose systémique.

Par voie IV après perfusion unique d'1 mg/kg durant 4 à 6 heures, des concentrations sériques de 2 à 4 mg/L sont observées et descendent autour d'1 à 2 mg/L après 24 heures et de 0,25 mg/L pendant plusieurs jours.

La liaison aux protéines est importante (90 à 95 %). La distribution suit un modèle tricompartimental avec un volume de distribution de 4 L/kg comprenant un compartiment central et deux compartiments périphériques, l'un d'équilibration rapide, l'autre d'équilibration lente, ce dernier contenant les 2/3 de la quantité totale d'amphotéricine B dans l'organisme.

Le stockage tissulaire est important au niveau du foie (40 %), la pénétration est de 2 à 6 % dans les poumons et de 0,6 à 2 % dans les reins. La diffusion dans le LCR est faible.

Le mode d'élimination de l'amphotéricine B est biphasique : la demi-vie plasmatique initiale est de 24 à 48 heures et la demi-vie d'élimination terminale d'environ 15 jours.

L'amphotéricine B n'est pas métabolisée. Son élimination est surtout biliaire et une faible proportion est éliminée dans les urines de façon prolongée pendant plusieurs semaines traduisant le relargage de l'antifongique vers le compartiment central.

L'amphotéricine B n'est pas dialysable.

Les formulations lipidiques d'amphotéricine B présentent des paramètres pharmacocinétiques qui leur sont propres. L'amphotéricine B liposomale (*Ambisome*) donne en perfusion des concentrations sériques supérieures à celles de la formulation conventionnelle, tandis que celles de l'ABLC (*Abelcet*) sont plus faibles. La demi-vie plasmatique est en général plus longue que celle de l'amphotéricine B conventionnelle et la demi-vie d'élimination varie suivant la formulation lipidique : comparable pour ABLC, plus courte pour l'amphotéricine B liposomale. Le volume de distribution pour ABLC est plus grand. La distribution est préférentielle pour le foie et la rate, la diffusion au niveau des reins étant plus faible pour les formulations

lipidiques, ceci expliquant leur moindre toxicité rénale. Dans les poumons, l'ABLC présente des concentrations supérieures, tandis que celles obtenues avec l'amphotéricine B liposomale sont inférieures à celles obtenues avec la formulation conventionnelle.

► Flucytosine

La résorption digestive de la flucytosine est rapide et importante (90 %). Le pic sérique est atteint en 1 heure et l'élimination est rapide (demi-vie de 4 à 6 heures). La fixation protéique est faible, la diffusion dans l'organisme est bonne, y compris dans le LCR où les concentrations sont proches de celles obtenues dans le sérum.

L'élimination se fait sous forme active par voie rénale, elle est réduite en cas d'insuffisance rénale. La 5-FC est dialysable.

► Azolés

• Kétoconazole

Le kétoconazole est utilisable par voie orale dans le traitement des mycoses systémiques et viscérales. Son absorption digestive est variable, fonction en particulier du pH intragastrique, de la prise simultanée d'antisécrotoires ou d'antiacides qui en réduisent la résorption. Son absorption est améliorée lors d'une prise en cours de repas ou après consommation d'une boisson acide à base de cola. La voie injectable n'est pas disponible.

Les pics sériques sont de l'ordre de 2 à 7 mg/L après ingestion de 200 mg. Le kétoconazole est assez fortement lié aux protéines plasmatiques (85 %). Il est métabolisé par le foie en composés inactifs éliminés par les selles (50 %) et les urines (15 %). La diffusion dans l'organisme est bonne, bien qu'assez faible dans la salive et les sécrétions vaginales. Elle est faible dans les urines, la concentration atteinte dans le LCR ne représente que 2 à 4 % de la concentration sérique. La demi-vie est de 8 heures.

• Fluconazole

Contrairement aux autres dérivés azolés, le fluconazole est une molécule hydrosoluble. Après administration orale, le fluconazole est résorbé de façon rapide et indépendante de l'alimentation et du pH digestif. La biodisponibilité est de 90 %. Le pic sérique obtenu environ 1,5 heure après la prise est de 2 mg/L pour une dose de 100 mg et de 3,4 mg/L pour une dose de 200 mg. La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 4 à 5 jours (ceci justifiant une dose de charge durant les 3 premiers jours de traitement des candidoses profondes).

Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale et le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (12 %). La diffusion est bonne au niveau de l'œil, de la peau, des ongles, de la salive, des sécrétions bronchiques, des urines, du liquide péritonéal et de la prostate. La concentration dans le LCR atteint environ 75 % de la concentration plasmatique.

L'élimination se fait principalement par voie rénale et 80 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous forme inchangée. Le fluconazole est dialysable. La clairance du fluconazole est proportionnelle à celle de la créatinine.

• Itraconazole

Comme le kétoconazole, l'itraconazole est insoluble dans l'eau et sa résorption digestive est inconstante. Les gélules présentent une biodisponibilité maximale (environ 55 %) lors d'une prise postprandiale ou après la consommation d'une boisson acide à base de cola. La solution buvable, préparée par dissolution de l'itraconazole dans la cyclodextrine, présente à l'inverse une biodisponibilité maximale lors d'une administration en dehors des repas.

Lors d'administrations répétées, l'état d'équilibre est atteint après 2 à 3 semaines pour les gélules (une dose de charge est nécessaire lors des premiers jours en cas d'infection sévère) et après 1 à 2 semaines pour la solution buvable. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont comprises entre 1 et 2 mg/L. Elles sont en général plus basses chez les patients immunodéprimés, notamment chez les neutropéniques affectés par une mucite consécutive à une chimiothérapie.

L'itraconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %). Il présente une forte affinité pour les tissus où l'on retrouve des concentrations de 2 à 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (poumons, reins, foie, os, estomac, rate, muscles). Les concentrations sont négligeables dans la salive, les urines ou le LCR.

La demi-vie est de 30 heures à l'état d'équilibre. L'itraconazole subit un intense métabolisme hépatique. Plus de 30 métabolites ont été identifiés, dont l'hydroxy-itraconazole d'activité identique et dont les concentrations plasmatiques sont en moyenne deux fois plus élevées. L'itraconazole subit une double élimination biliaire (50 %) et urinaire (35 %), moins de 1 % étant éliminé sous forme active dans les urines. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques.

La forme injectable, disponible à ce jour sous ATU nominative, a été mise au point par dissolution de l'itraconazole dans la cyclodextrine.

• Voriconazole

Le voriconazole est rapidement et presque complètement résorbé après administration orale (biodisponibilité de 96 %). L'absorption n'est pas modifiée par les variations du pH gastrique, mais la prise au cours d'un repas riche en graisses diminue l'aire sous la courbe de 24 %. Comme pour l'itraconazole, le voriconazole est combiné à une cyclodextrine dans sa forme parentérale. Le pic sérique est atteint en 1 à 2 heures, l'obtention de l'état d'équilibre est accélérée grâce à une dose de charge à J1 (*per os* ou IV).

Le voriconazole est lié à 58 % aux protéines plasmatiques et présente une bonne diffusion dans le foie, les reins, les poumons, l'œil et le cerveau. La demi-vie du voriconazole est de 6 heures et nécessite deux administrations par jour, les différents métabolites sont inactifs, moins de 2 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines.

► Échinocandines

La caspofungine est une molécule non hydrosoluble, la forme orale est non disponible. Son administration en intraveineux se fait dans du sucrose ou du mannitol. Le recours à une dose de charge de 70 mg de caspofungine permet d'obtenir des concentrations sériques 1 µg/mL au bout de 24 heures.

La caspofungine est fortement liée aux protéines plasmatiques (97 %). La diffusion est bonne dans le foie, les reins, le poumon et l'intestin, mais très faible dans le cerveau (études chez l'animal). La caspofungine est métabolisée par hydrolyse et acétylation avant élimination par les urines (41 %) et les fèces (35 %).

► Allylamines

La terbinafine présente une bonne résorption digestive (supérieure à 70 %). Elle diffuse rapidement à travers le derme/épiderme vers le *stratum corneum* et également via le sébum vers les follicules pileux, les cheveux et la peau riche en sébum. La terbinafine n'est pas retrouvée dans la sueur. Dans les ongles, le produit pénètre par le lit de l'ongle et pas seulement par la matrice. La terbinafine passe dans le lait maternel.

Le métabolisme relève du cytochrome P450 et entraîne la formation de métabolites moins lipophiles inactifs. L'élimination est essentiellement urinaire (70 %). La demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT DES CANDIDOSES CUTANÉES ET UNGUÉALES

Le diagnostic est essentiellement clinique. Toutefois, un prélèvement avant de débuter le traitement et une mise en culture au laboratoire permettent de le confirmer.

L'examen direct au microscope et la culture des levures en 24 à 48 heures sur milieu de Sabouraud, additionné de chloramphénicol pour inhiber la croissance des bactéries, permettent d'obtenir un résultat rapide et sûr. Le test de filamentation s'effectuant sur une colonie de levure permet de confirmer immédiatement l'espèce *Candida albicans*.

La biopsie de la peau ou de l'ongle, colorée au PAS, peut être pratiquée en cas de doute.

Candidoses cutanées

Le traitement local est nécessaire et suffisant, du moins s'il est poursuivi de manière régulière et suffisamment prolongée.

Les antifongiques locaux utilisés sont :

- les dérivés imidazolés,
- la terbinafine,
- le ciclopiroxolamine,
- l'amphotéricine B.

Dans certains cas, en particulier dans la perlèche, les intertrigos génito-cruraux, anaux et périnaux, il est recommandé de traiter simultanément un foyer digestif d'entretien par l'emploi d'un antifongique à visée digestive (voir *Traitement des candidoses oropharyngées et digestives, infra*).

En cas de candidose étendue ou rebelle, particulièrement chez le sujet immunodéprimé ou non immunodéprimé lorsque les facteurs favorisants de la candidose persistent (antibiothérapie par exemple), il peut être nécessaire de recourir à un traitement systémique par terbinafine ou kétoconazole.

Candidoses unguéales

Les traitements antifongiques locaux sont souvent décevants dans les onychomycoses. Les formes galéniques classiques, du type crème, ne peuvent en effet pénétrer de façon satisfaisante à travers la lame unguéale, souvent épaissie par la mycose.

Il en résulte des échecs thérapeutiques ou des récurrences, même dans le cas d'une avulsion unguéale chirurgicale ou chimique suivie de l'application d'antifongique topique ou d'un traitement simultané *per os*.

Les échecs sont surtout observés lors des onychomycoses dermatophytiques ou dues à certaines moisissures (*Fusarium*, par exemple), moins dans le cas d'onyxis ou périonyxis candidosique.

Il peut être utile en début de traitement de réduire l'épaisseur des ongles malades par des meulages répétés ou d'envisager une avulsion chimique avec une préparation adaptée (urée à 40 %, contenue dans *Amycor Onychoset*, ou iodure de potassium à 50 %).

Le traitement local par topique azolé ou solution filmogène de ciclopirox ou d'amarolfine (dispositifs transunguéraux) n'est possible que dans le cas d'infection distale mineure sans atteinte de la région matricielle.

Dans les autres cas, le traitement local doit nécessairement être associé à un traitement anticandidosique par voie orale (terbinafine, itraconazole ou kétoconazole).

TRAITEMENT DES CANDIDOSES OROPHARYNGÉES ET DIGESTIVES

Candidoses oropharyngées

Bien que *Candida albicans* soit pratiquement toujours l'agent étiologique d'une candidose buccale, l'identification du champignon est la règle avant la mise en route du traitement.

L'examen mycologique permet de quantifier les colonies. Un nombre inférieur à 30 est considéré comme la présence normale des levures saprophytes, alors qu'un chiffre supérieur à 30 colonies nécessite un traitement.

L'antifongigramme n'a d'intérêt que lorsque le traitement doit être effectué sur un terrain immunodéprimé, en particulier lors d'une résistance apparue après traitement par le fluconazole.

Il est d'abord nécessaire de supprimer certains facteurs favorisants dans la mesure du possible : arrêt d'un traitement corticoïde, immunosuppresseur ou antibiotique, équilibration d'un diabète, suppression du tabac, rétablissement d'une bonne hygiène bucco-dentaire, ajustement de prothèses, etc.

► Sujet immunocompétent

Le traitement fait appel aux antifongiques locaux :

- amphotéricine B en suspension buvable ;
- nystatine ;
- miconazole en gel buccal.

En cas d'atteinte bucco-pharyngienne ou bucco-œsophagienne, la désinfection du tube digestif peut être obtenue par la prise associée d'amphotéricine B en gélules (6 à 8 par jour en 2 à 3 prises) ou de miconazole en comprimés (6 par jour en 3 à 4 prises).

► Sujet immunodéprimé

Un traitement systémique peut être préféré d'emblée ou après échec d'un traitement local préalable.

Les antifongiques utilisés sont :

- le fluconazole ;
- le kétoconazole ;
- l'itraconazole

Un traitement prolongé n'est pas souhaitable (notamment par le fluconazole), car il favorise la sélection de souches résistantes et l'apparition des rechutes.

En raison de la fréquence des rechutes chez les sujets immunodéprimés, certains auteurs ont proposé à titre préventif de courtes cures répétées ou des prises bihebdomadaires d'antifongiques systémiques.

Candidoses digestives

► Œsophagites candidosiques

L'endoscopie complétée de prélèvements est l'examen diagnostique essentiel et doit être pratiquée chez tout patient dysphagique.

Le traitement fait appel aux antifongiques à visée digestive (amphotéricine B) ou aux antifongiques systémiques (kétoconazole ou mieux fluconazole et itraconazole), particulièrement sur un terrain immunodéprimé.

En cas d'échec, il est important de rechercher une résistance *in vitro* du champignon vis-à-vis des dérivés azolés disponibles.

Dans certains cas, particulièrement en cas de dysphagie importante, le recours à la voie parentérale (amphotéricine B, fluconazole) peut être nécessaire, relayée dès que possible par la voie orale.

► Autres candidoses digestives

Dans le cas le plus fréquent de surinfection fongique d'ulcère gastrique ou duodénal, le traitement ne semble indiqué que chez les patients immunodéprimés, en cas d'hémorragies ou de résistance au traitement antiulcéreux avec persistance de la candidose.

Le traitement des candidoses hépatiques confirmées (par laparoscopie) repose sur l'amphotéricine B ou le fluconazole par voie IV. Des instillations biliaires d'amphotéricine B, après extraction de la boule fongique, ont été proposées dans les candidoses biliaires.

TRAITEMENT DES VULVO-VAGINITES CANDIDOSIQUES

La symptomatologie clinique bien caractéristique ne nécessite pas obligatoirement de confirmation biologique. En cas d'examen mycologique, il faut se rappeler que *Candida albicans* est un saprophyte des voies génitales chez la femme et n'est considéré comme pathogène que si l'examen direct montre des filaments mycéliens ou si la culture révèle un nombre important de colonies.

Le traitement repose sur les imidazolés locaux à usage vaginal (ovule, capsule vaginale), pendant 1 à 3 jours. L'efficacité thérapeutique à court terme est équivalente entre les diverses spécialités. Il est recommandé de leur associer une forme topique en crème ou en lait en cas d'atteinte vulvaire ou cutanée.

En cas de vulvo-vaginite récidivante, il est proposé l'administration le jour de la récurrence de fluconazole *per os* (150 mg en 1 prise) associé à un ovule antifongique monodose le soir.

Le traitement du partenaire n'est pas utile dans le cas le plus fréquent où il est asymptomatique.

TRAITEMENT DES CANDIDOSES INVASIVES

La stratégie de prise en charge d'une candidémie ou d'une candidose viscérale est complexe. Elle doit être individualisée et prendre en compte un certain nombre de facteurs de gravité propres à chaque patient :

- tableau clinique et score de gravité (l'indice de gravité simplifié ou IGSII, par exemple) ;
- existence de localisations secondaires ;
- patient neutropénique (nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³) ;
- durée de la candidémie (considérée comme prolongée au-delà de 48 heures) ;
- intensité de la candidémie (nombre d'UFC par 10 mL de sang) ;
- existence d'une insuffisance rénale ou hépatique ;
- prise récente de triazolés.

L'espèce de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitanae*, *Candida krusei* ou *Candida glabrata*) colonisant le patient ou responsable de l'infection est à prendre également en compte dans le choix du traitement, de même que l'existence d'un traitement antifongique préalable curatif ou préventif, ayant pu modifier la sensibilité des souches de *Candida*. L'origine le plus souvent nosocomiale des candidémies rend utile la surveillance de la colonisation (notamment urinaire et digestive) des patients à risque, souvent prédictive d'infections candidémiques. Cette surveillance permet,

de plus, une meilleure connaissance de l'écologie de chaque unité et d'orienter le traitement empirique initial. La corrélation étroite entre colonisation digestive et candidose profonde chez les patients neutropéniques pose la question de l'utilisation à titre prophylactique d'antifongiques *per os* (amphotéricine B ou fluconazole) en décontamination digestive. Dans les neutropénies fébriles même prolongées, l'intérêt d'une prophylaxie primaire n'est pas démontré en dehors des allogreffés de cellules souches hématopoïétiques. À l'inverse, la prophylaxie secondaire est préconisée, la molécule de choix est fonction de la souche de *Candida* isolée lors de l'infection traitée.

Certaines décisions thérapeutiques sont susceptibles de modifier le pronostic des candidémies :

- ablation ou changement de tous les cathéters lorsqu'ils sont en cause dans la candidémie ;
- suppression de la porte d'entrée (cutanée ou muqueuse en particulier) lorsqu'elle est identifiée ;
- utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique en présence d'une neutropénie.

Quatre familles d'antifongiques sont utilisables dans le traitement des candidémies et des candidoses viscérales (tableau 55.4) :

- les polyènes : amphotéricine B ;
- la flucytosine ;
- les azolés : fluconazole, itraconazole ou voriconazole ;
- les échinocandines : caspofungine.

L'amphotéricine B est considérée comme le traitement de référence des candidoses invasives, en particulier à *Candida krusei* et *Candida glabrata*.

La 5-FC est active sur les levures (*Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*, etc.), mais certaines souches sont résistantes (intérêt de l'antifongigramme). Elle doit être utilisée en association, en raison de la fréquence élevée des résistances primaires et acquises à cet antifongique.

Il est possible de l'associer à l'amphotéricine B si l'agent pathogène en cause est *Candida krusei* ou *Candida glabrata* ou au fluconazole pour les autres espèces de *Candida* (*Candida lusitanae* en particulier). En pratique, ses indications sont limitées à certaines localisations oculaires, méningées et cardiaques.

Le fluconazole est très actif sur l'espèce *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*), à l'exception de *Candida krusei* en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité de *Candida glabrata* est dose-dépendante. Il est indiqué dans le traitement des candidoses systémiques, plusieurs études contrôlées ayant montré une efficacité comparable à celle de l'amphotéricine B.

Bien qu'indiqué essentiellement dans le traitement des aspergilloses et des mycoses à champignons dimorphiques, l'itraconazole peut être utilisé dans le traitement des candidoses invasives, notamment en cas d'échec ou de résistance des traitements de 1^{re} ligne. En cas d'infections sévères, la variation de sa biodisponibilité impose des dosages sériés.

Le voriconazole est actif sur *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, y compris les souches résistantes au fluconazole.

La caspofungine est très active sur toutes les espèces de *Candida* spp, notamment vis-à-vis de *C. albicans*, qu'elle soit ou non résistante au fluconazole. Certaines espèces semblent toutefois moins sensibles (CMI 2 µg/mL) : *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*. Elle est proposée de 1^{re} intention dans les candidoses invasives en cas de suspicion de *Candida* non *albicans* ou en cas de prophylaxie antérieure par triazolé.

La prise en charge des candidoses invasives de l'adulte a fait l'objet en mai 2004 d'une conférence de consensus de la SFAR/SPILF/SRLF. L'arbre décisionnel de la figure 55.2 se fonde sur :

- l'existence ou non d'une neutropénie ;
- la valeur de la créatinine et la co-administration chez le patient de médicaments néphrotoxiques ;
- l'existence ou non d'un traitement antérieur par azolé ;
- l'identification de l'espèce de *Candida*.

La stratégie proposée en première intention jusqu'à identification de l'espèce est l'amphotéricine B désoxycholate en l'absence d'insuffisance rénale (ou de co-administration de traitement néphrotoxique) ou le fluconazole injectable (sauf chez le neutropénique ou le patient préalablement traité par azolé).

Chez l'insuffisant rénal, le fluconazole peut être utilisé en première intention (sauf chez le neutropénique et en cas de traitement antérieur par azolé, les formes lipidiques d'amphotéricine B ou la caspofungine étant alors préconisées).

Après identification, le fluconazole est le traitement de première intention si l'espèce y est sensible.

Pour les espèces résistantes ou de sensibilité intermédiaire au fluconazole, l'amphotéricine B désoxycholate peut être utilisée, sauf chez le patient insuffisant rénal ou neutropénique déjà traité par d'autres médicaments néphrotoxiques. Les formes lipidiques d'amphotéricine B ou la caspofungine sont alors utilisées. Le voriconazole est proposé en seconde intention en cas d'espèces résistantes au fluconazole.

La durée du traitement est variable et fonction de la localisation de l'infection :

- pour les candidémies : 2 semaines après la dernière hémoculture positive, la disparition des symptômes ou au moins 7 jours après correction de la neutropénie ;
- plusieurs semaines à plusieurs mois pour les localisations viscérales.

Les relais *per os* sont préconisés dès que possible.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologie et plan de prise

Les posologies et durées de traitement en fonction du type de candidose sont présentées dans le tableau 55.5.

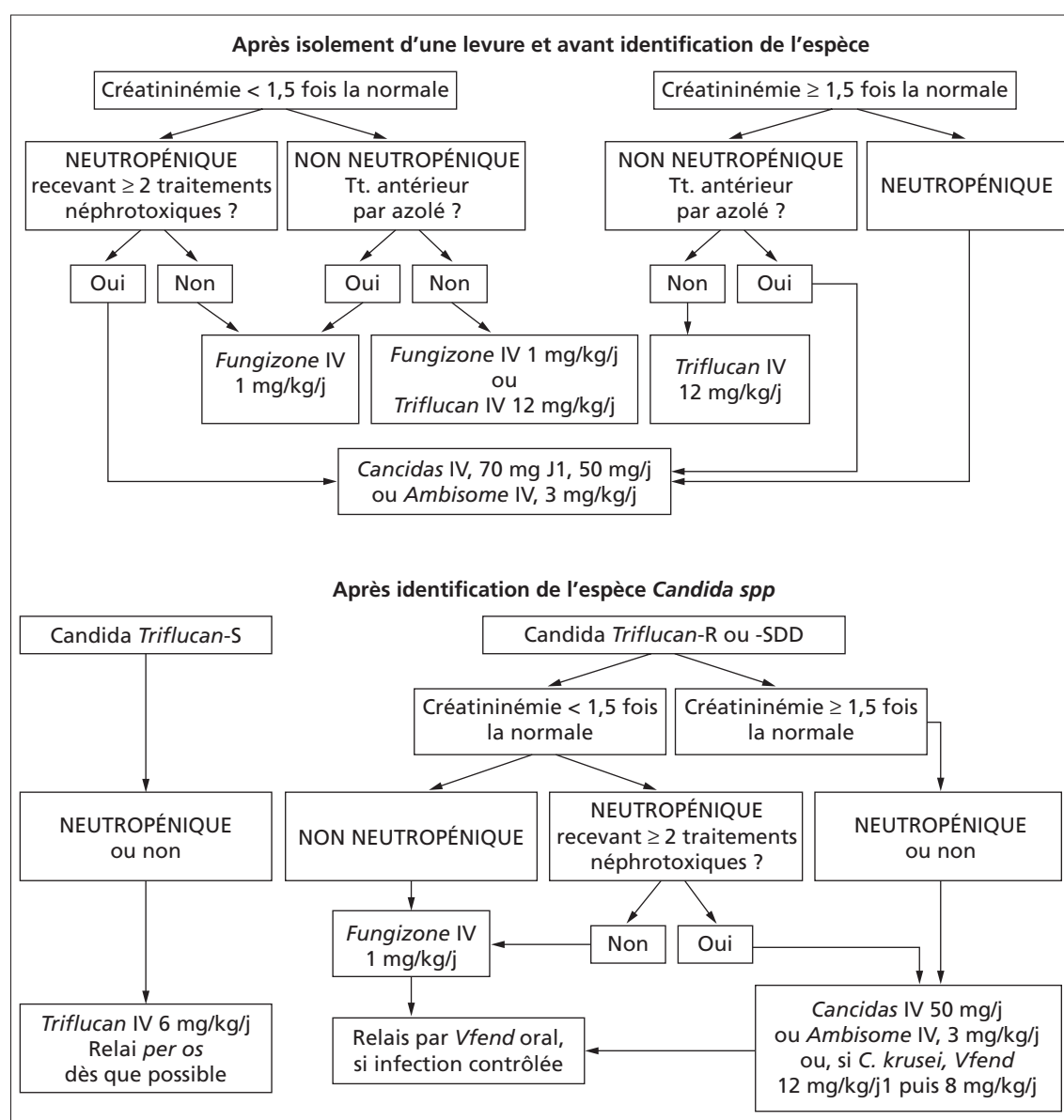


Figure 55.2. Prise en charge des candidoses de l'adulte d'après la conférence de consensus de la SFAR/SPILF/SRLF (2004).

Tableau 55.4. Activité des antifongiques sur les différentes espèces de *Candida*.

DCI	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. lusitanae</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
amphotéricine B	S	S	S	S/R	S/I	S/I
flucytosine	S/R	S	S	S	S	I/R
fluconazole	S	S/SDD	S	S	SDD/R	R
itraconazole	S	S	S	S	SDD/R	SDD/R
voriconazole	S	S	S	S	S/?	S
caspofungine	S	S	S/?	S	S	S

S : sensible SDD : sensibilité dose-dépendante I : intermédiaire R : résistant

Tableau 55.5. Schémas posologiques des traitements des candidoses.

Classes	Médicaments	Posologies	Durées
Candidoses cutanées			
Imidazolés	nombreux dérivés (formes topiques)	1 application/jour : oxiconazole, bifonazole, sertaconazole 1 à 2 applications/jour : sulconazole, omoconazole, kétoconazole, fenticonazole 2 applications/jour : miconazole, éconazole, isoconazole, tioconazole	1 à 3 semaines
Allylamines	terbinafine (crème)	1 application/jour	1 semaine
Polyènes	amphotéricine B (lotion)	2 à 4 applications/jour	15 jours à 1 mois
Autres antifongiques locaux	ciclopiroxolamine (crème, solution)	2 applications/jour	21 jours
Traitement systémique (candidoses cutanées étendues et/ou rebelles)			
Allylamines	terbinafine (<i>per os</i>)	Ad : 250 mg/jour	2 à 4 semaines
Imidazolés	kétoconazole (comprimé et suspension buvable)	Ad : 200 mg/jour (1 cp. ou 2 c à c/jour) Enf : 4 à 7 mg/kg/jour (4 à 7 gttes/kg/jour)	4 à 8 semaines
Candidoses unguéales			
Imidazolés	nombreux dérivés (formes topiques)	2 applications/jour (en association avec un antifongique <i>per os</i>)	6 mois (mains) à 12-18 mois (orteils)
Autres antifongiques locaux	ciclopirox (solution filmogène)	1 application/jour de préférence le soir	3 à 6 mois
	amorolfine (solution filmogène)	1 à 2 applications/semaine	6 à 9 mois
Traitement systémique associé au traitement local			
Allylamines	terbinafine (<i>per os</i>)	Ad : 250 mg/jour	3 mois (main) à 6 mois (pied)
Triazolés	itraconazole (<i>per os</i>)	Ad : 200 mg/jour	3 mois
Imidazolés	kétoconazole (comprimé et suspension buvable)	Ad : 200 mg/jour (1 cp. ou 2 c à c/jour) Enf : 4 à 7 mg/kg/jour (4 à 7 gttes/kg/jour)	3 à 12 mois
Candidoses oropharyngées			
Traitement local			
Polyènes	amphotéricine B (suspension buvable)	En 2 à 3 prises Ad : 3 à 4 c à c/jour Enf/Nour : 50 mg/kg/jour	2 à 3 semaines
	nystatine (comprimé et suspension buvable)	En 3 à 4 prises : Ad : 8 à 12 cp./jour Enf : 2 à 8 cp./jour ou 10 à 40 mL/jour Nour : 5 à 30 mL/jour	3 semaines
Imidazolés	miconazole (gel buccal)	Ad : 2 c mes 4 fois/jour Enf/Nour : 1 c mes 4 fois/jour	1 à 2 semaines
Traitement systémique			
Imidazolés	kétoconazole (comprimé et suspension buvable)	Ad : 200 à 400 mg/j (1 à 2 cp. ou 2 à 4 c à c/jour) Enf : 4 à 7 mg/kg/jour (4 à 7 gttes/kg/jour)	1 à 2 semaines
Triazolés	fluconazole (gélule et suspension buvable)	Ad : 50 à 100 mg/jour	1 à 2 semaines
	itraconazole (solution buvable)	Ad : 200 mg/jour (jusqu'à 400 mg/jour dans le cas de candidoses résistantes au fluconazole)	1 à 2 semaines

Tableau 55.5. Schémas posologiques des traitements des candidoses. (Suite)

Classes	Médicaments	Posologies	Durées
Œsophagites candidosiques			
<i>Traitement à visée digestive</i>			
Polyènes	amphotéricine B (per os)	En 2 à 3 prises : Ad : 1,5 à 2 g/jour (6 à 8 capsules ou 3 à 4 c à c/jour) Enf/Nour : 50 mg/kg/jour	15 à 20 jours
<i>Traitement systémique</i>			
Triazolés	fluconazole (gélule)	Ad : 100 à 200 mg/jour	2 à 4 semaines
	itraconazole (solution buvable)	Ad : 200 mg/jour (jusqu'à 400 mg/jour dans le cas de candidoses résistantes au fluconazole)	2 à 4 semaines
Imidazolés	kétoconazole (comprimé et suspension buvable)	Ad : 400 mg/jour (2 cp. ou 4 c à c/jour) Enf : 4 à 7 mg/kg/jour (4 à 7 gttes/kg/jour)	2 à 4 semaines
Vulvo-vaginites candidosiques			
Imidazolés	miconazole : capsule 400 mg	1 capsule au coucher	3 à 6 jours
	éconazole	1 ovule au coucher	3 jours (renouvelable si besoin)
	éconazole LP	1 ovule LP au coucher	1 jour (à renouveler le lendemain matin en cas de mycose récidivante ou rebelle)
	isoconazole	1 ovule le soir	3 jours
	tioconazole	1 ovule le soir	1 jour
	fenticonazole : capsule 200 mg	1 capsule au coucher	3 jours (renouvelable si besoin)
	capsule 600 mg	1 capsule au coucher	1 jour (renouvelable si besoin 3 jours plus tard)
	butoconazole	1 ovule au coucher	3 jours (renouvelable si besoin)
	omoconazole	1 ovule au coucher	1 jour
	sertaconazole	1 ovule au coucher	1 jour (renouvelable si besoin 7 jours plus tard)
Candidémies, candidoses invasives			
Polyènes	amphotéricine B IV	DI : 0,25 mg/kg* Posologie optimale : 0,5 à 1 mg/kg/jour Posologie maximale : 1,5 mg/kg/jour (dose maximale cumulée de 2 g/cure)	variable (6 à 12 semaines)
	amphotéricine B liposomale	3 mg/kg/jour	variable
	amphotéricine B, complexe phospholipidique	5 mg/kg/jour	14 à 21 jours
Flucytosine	5-fluorocytosine per os/IV	100 à 150 mg/kg/jour (250 mg/kg/jour en cas d'infection sévère) en 3 à 4 administrations	20 à 120 jours

* La posologie optimale peut être atteinte en 2 à 3 jours, sauf dans le cas des candidoses sévères où la posologie de 0,5 à 1 mg/kg doit être administrée dès le premier jour de traitement.

Tableau 55.5. Schémas posologiques des traitements des candidoses. (Suite)

Classes	Médicaments	Posologies	Durées
Triazolés	fluconazole <i>per os</i> /IV	Ad : 400 mg/jour (dose de charge à 800 mg/jour en début de traitement) Enf > 28 jours : 6-12 mg/kg/jour en fonction de la sévérité de la pathologie	Variable en fonction de la localisation : – méningite : 6 à 8 semaines – endocardite : 2 à 3 mois – candidose hépato-splénique : 6 mois
	itraconazole <i>per os</i> IV	Ad : Voie injectable : 200 mg 2 fois/jour pendant 2 jours (dose de charge) puis 200 mg/jour Relais <i>per os</i> : 200 mg (solution buvable) 2 fois par jour	
	voriconazole <i>per os</i> IV	Voie IV : Ad et Enf à partir de 2 ans : – dose de charge (J1) : 6 mg/kg 2 fois/jour – dose d'entretien : 4 mg/kg 2 fois/jour Voie orale : Ad et Enf > 12 ans : – dose de charge (J1) : 400 mg 2 fois/jour (200 mg si patient < 40 kg) – dose d'entretien : 200 mg 2 fois/jour (100 mg si patient < 40 kg) Enf de 2 à 12 ans : – dose de charge (J1) : 6 mg/kg 2 fois/jour – dose d'entretien : 4 mg/kg 2 fois/jour	
Échinocandine	caspofungine IV	Dose de charge : 70 mg à J1 Dose d'entretien : 50 mg/jour (70 mg/jour si patient > 80 kg)	

Adaptation posologique

L'adaptation posologique concerne les traitements antifongiques systémiques et à visée digestive.

► Polyènes

L'amphotéricine B s'emploie selon des schémas posologiques qui sont fonction de critères propres à la forme clinique de la candidose à traiter, à l'espèce de *Candida* responsable et au patient :

– Le traitement d'une candidémie peut ainsi s'effectuer à l'aide de deux types de schémas posologiques : un schéma à « faible dose » et un schéma à « forte dose ».

1. Le schéma à « faible dose » :

- 0,3 mg/kg/jour pendant 7 jours ;
- puis 0,6 mg/kg toutes les 48 heures pendant 15 jours ;
- soit une dose totale de 200 à 400 mg.

Ce schéma peut être utilisé par exemple chez le patient non immunodéprimé, présentant un état clinique stable et *a priori* sans localisations viscérales.

2. Le schéma à « forte dose » :

- 0,6 mg/kg/jour pendant 7 jours,
- puis 1,2 mg/kg toutes les 48 heures pendant 15 jours,
- soit une dose totale de 500 à 800 mg.

Ce schéma peut être appliqué par exemple chez le patient immunodéprimé (cancéreux, transplantés) neutropénique, chez le patient de réanimation ou en présence de *Candida* de moindre sensibilité (*Candida lusitanae*). Les

formes graves doivent être traitées rapidement à la dose de 0,6 à 1 mg/kg/j pendant au moins 21 jours.

– Dans les atteintes viscérales, avec ou sans syndrome septicémique, il est recommandé d'utiliser une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour par voie IV jusqu'à une dose totale de 1 à 2 g (avec ou sans association à la flucytosine).

– Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère antérieure au traitement antifongique, la posologie initiale ne sera pas modifiée. Les perfusions d'amphotéricine B seront espacées éventuellement de 36 heures et la fonction rénale étroitement surveillée. Il est nécessaire de corriger une éventuelle hypovolémie et de surveiller l'ionogramme sanguin et urinaire.

En cas d'augmentation de la créatininémie en cours de traitement pour une mycose mettant en jeu le pronostic vital :

- la posologie ne sera pas diminuée tant que la créatininémie reste inférieure à 3 fois la normale ;
- dans les autres cas, il faut réaliser une fenêtre thérapeutique de 24 heures puis reprendre progressivement pour atteindre la posologie efficace en 2 à 3 jours ;
- la surveillance étroite de l'ionogramme sanguin, en particulier de la kaliémie est impérative.

Le risque d'insuffisance rénale est majoré pour des posologies d'amphotéricine B supérieures à 1 mg/kg, en cas d'altération antérieure de la fonction rénale, de déplétion sodée ou d'utilisation concomitante de diurétiques et autres agents néphrotoxiques.

Une créatinine supérieure à 270 µmol/L (30 mg/L) doit faire envisager l'interruption du traitement ou une réduction de la

posologie jusqu'au retour à l'état antérieur. Il est possible également de recourir à l'amphotéricine B liposomale ou en complexe phospholipidique, ou à un autre antifongique (triazolés).

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale ou en complexe phospholipidique, leur posologie peut être réduite de moitié de manière transitoire ou il est possible d'espacer les perfusions.

– L'administration d'amphotéricine B est possible dans certains cas par voie injectable locale en complément de l'administration IV :

1. Voie intrapéritonéale dans les péritonites à *Candida* (patients sous dialyse péritonéale), la posologie optimale est atteinte progressivement :

- dans le liquide de dialysat : 1 à 2 mg d'amphotéricine B/L,
- en lavages locaux : 40 à 100 mg d'amphotéricine B diluée dans 250 mL de glucose 5 % administrés en 30 min.

Un rythme d'administration toutes les 48 heures est poursuivi jusqu'à stérilisation du liquide péritonéal. La dose totale est en moyenne de 1 500 mg.

Chez le dialysé, l'ablation du cathéter, lorsqu'elle est possible, est recommandée.

2. Voie intrapleurale dans les pleurésies candidosiques (rare) : la dose d'amphotéricine B est dissoute dans 30 mL de glucose 5 % et injectée dans la cavité pleurale après évacuation du liquide pleural pathologique.

Le traitement est débuté par une dose de 2 à 5 mg, progressivement augmentée jusqu'à 25 mg par injection. Le rythme d'administration est d'une injection toutes les 24 à 48 heures.

► Flucytosine

La posologie habituelle de flucytosine est de 100 à 150 mg/kg/jour. Elle doit être adaptée de façon à obtenir :

- une concentration au pic de 70 à 80 mg/L (2 heures après une prise *per os* ou 30 min après une perfusion IV). Elle ne doit pas être supérieure à 100 mg/L de façon à limiter la toxicité médullaire,
- une concentration résiduelle de 30 à 40 mg/L, qui ne doit pas descendre en dessous de 25 mg/L.

La surveillance systématique des taux sériques doit être réalisée deux fois par semaine.

Chez l'insuffisant rénal, le schéma posologique suivant est proposé (tableau 55.6).

Tableau 55.6. Schéma posologique de flucytosine chez l'insuffisant rénal.

Clairance de la créatinine	Doses	Intervalles
> 40 mL/min	25 à 50 mg/kg	6 heures
25 à 40 mL/min	25 à 50 mg/kg	12 heures
10 à 25 mL/min	25 à 50 mg/kg	24 heures
< 10 mL/min	25 mg/kg	Contrôle plasmatique avant renouvellement de la dose

► Azolés

• Miconazole

Lors d'un traitement conjoint par le miconazole et la phénytoïne, il est nécessaire de renforcer la surveillance clinique et de pratiquer des dosages plasmatiques de la phénytoïne afin d'en adapter la posologie pendant le traitement par le miconazole et après son arrêt.

Le miconazole augmente les concentrations plasmatiques de phénytoïne (par inhibition de son métabolisme hépatique) qui peuvent atteindre des valeurs toxiques.

• Kétoconazole

Certaines interactions médicamenteuses n'entraînent généralement pas l'adaptation posologique du kétoconazole mais obligent au respect d'intervalles de prises :

- **kétoconazole + didanosine** : l'augmentation de pH gastrique liée à la prise de didanosine entraîne la diminution de l'absorption digestive du kétoconazole pris simultanément. Il est donc recommandé de prendre le kétoconazole 2 heures avant ou 6 heures après la prise de didanosine ;
- **kétoconazole + topiques gastro-intestinaux** : prendre les topiques gastro-intestinaux à distance du kétoconazole (plus de 2 heures si possible) ;
- **kétoconazole + isoniazide ou rifampicine** : ces deux antituberculeux entraînent une diminution des concentrations plasmatiques du kétoconazole (induction enzymatique par la rifampicine). Les prises seront donc espacées d'au moins 12 heures. La surveillance des concentrations sériques de kétoconazole est utile afin d'en adapter si besoin la posologie.

Il existe d'autre part une interaction médicamenteuse entre le kétoconazole et la ciclosporine entraînant un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'immunodépresseur (par inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Il convient donc d'assurer un contrôle strict de la fonction rénale et de pratiquer un dosage des concentrations de la ciclosporine afin d'en adapter éventuellement la posologie.

• Fluconazole

Chez l'insuffisant rénal ou chez le sujet âgé, l'intervalle de prise ou la posologie du fluconazole seront ajustés, selon le chiffre de la clairance de la créatinine.

En cas d'association fluconazole + rifampicine, il est nécessaire d'espacer la prise de ces deux médicaments. La surveillance des concentrations plasmatiques du fluconazole permet d'en adapter éventuellement la posologie.

Tableau 55.7. Schéma posologique du fluconazole chez l'insuffisant rénal.

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
> 50 mL/min	24 heures (posologie normale)
11 à 50 mL/min	48 heures (ou 50 % de la posologie normale)
Patient sous dialyse	Une administration après chaque séance de dialyse

D'autres interactions peuvent entraîner l'adaptation de la posologie de certains médicaments administrés conjointement au fluconazole comme :

- **la ciclosporine et le tacrolimus** : il existe un risque d'augmentation des concentrations sanguines de ces immunodépresseurs et de la créatininémie. Il convient donc d'assurer un contrôle strict de la fonction rénale et de pratiquer un dosage des concentrations de ces médicaments afin d'en adapter éventuellement la posologie ;
- **les anticoagulants oraux** : pour la warfarine, il a été décrit une augmentation de son effet anticoagulant et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et la surveillance de l'INR permettent l'adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement et jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement par le fluconazole ;
- **la phénytoïne** : comme le miconazole, le fluconazole majore les concentrations plasmatiques de phénytoïne, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques. La surveillance clinique et le suivi thérapeutique seront donc renforcés pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt ;
- **la rifabutine** : il existe un risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations plasmatiques et celles de son métabolite actif. Ceci nécessite une surveillance clinique régulière ;
- **les sulfamides hypoglycémisants** : le temps de demi-vie du sulfamide est augmenté avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Il convient de renforcer l'autosurveillance glycémique et d'adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole ;
- **la théophylline** : les concentrations de théophylline sont augmentées avec risque de surdosage par diminution de la clairance de la théophylline. La surveillance clinique et celle de la théophyllinémie seront renforcées pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt ;
- **le triazolam** : les concentrations plasmatiques de triazolam sont augmentées par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Une surveillance clinique et une éventuelle adaptation de la posologie du triazolam seront réalisées pendant le traitement par le fluconazole.
- **la zidovudine** : il existe un risque d'augmentation des effets indésirables de la zidovudine par majoration de sa concentration. Une surveillance clinique régulière est conseillée.

• Itraconazole

Chez les insuffisants rénaux, il existe d'importantes variations de la biodisponibilité justifiant dans les infections sévères, l'adaptation de la posologie en fonction des concentrations plasmatiques mesurées.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire marquée ou de cirrhose, la demi-vie d'élimination est prolongée (37 ± 5 heures), justifiant la surveillance des concentrations plasmatiques d'itraconazole.

Chez les patients neutropéniques ou en cas de sida, les concentrations à l'état stationnaire sont plus faibles et justifient l'utilisation de posologie élevée (400 mg/jour).

La surveillance des concentrations plasmatiques peut être utile en début de traitement, surtout lorsqu'il existe des éléments susceptibles de modifier l'absorption (prise à jeun, réaction du greffon contre l'hôte, diarrhée, mucite) ou lors de l'association à certains inducteurs enzymatiques (phénobarbital, primidone, carbamazépine).

D'autres associations médicamenteuses obligent au respect d'un intervalle de prise :

- **itraconazole + rifampicine** : la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole par induction enzymatique. Les prises des deux anti-infectieux seront espacées. La surveillance des concentrations plasmatiques d'itraconazole permet d'en adapter éventuellement la posologie ;
- **itraconazole (gélule) + didanosine** : l'augmentation de pH gastrique liée à la prise de didanosine diminue l'absorption de l'itraconazole pris simultanément. Il est donc nécessaire de prendre les gélules d'itraconazole 2 heures avant ou 6 heures après la prise de la didanosine. Cette interaction n'est pas retrouvée avec la solution buvable d'itraconazole.

D'autres interactions peuvent entraîner l'adaptation de la posologie de certains médicaments administrés simultanément à l'itraconazole comme :

- **la ciclosporine** : il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'immunodépresseur (par inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Il convient donc d'assurer un contrôle strict de la fonction rénale et de pratiquer un dosage des concentrations de l'immunodépresseur afin d'en adapter éventuellement la posologie ;
- **le sildénil** : augmentation des concentrations plasmatiques de sildénil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par sildénil à la dose de 25 mg/jour ;
- **les anticoagulants oraux** : pour la warfarine, il a été décrit une augmentation de son effet anticoagulant et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et la surveillance de l'INR permettent l'adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt ;
- **la digoxine** : augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme (diminution de son élimination). Ceci nécessite une surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt ;
- **les dihydropyridines** : par extrapolation à partir de la nifédipine, de la féléodipine et de l'isradipine, il existe un risque majoré d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt sont recommandées ;

- **l'hydroquinidine** : risque d'acouphènes et/ou diminution de l'acuité auditive (cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole). Il est conseillé une surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et une diminution éventuelle de sa posologie ;
- **les antiprotéases** : une réduction de la posologie des antiprotéases pourrait s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante d'itraconazole.

• Voriconazole

En cas de réponse insuffisante lors d'un traitement d'entretien par voie orale chez l'adulte et l'enfant > 12 ans, la posologie peut être portée à 300 mg 2 fois/jour (150 mg 2 fois/jour chez les patients < 40 kg).

La posologie doit être réduite de moitié en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, alors qu'elle ne nécessite pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale. Toutefois avec la forme injectable, il a été constaté l'accumulation d'un excipient contenu dans cette forme (SBECD) lorsque la clairance de la créatinine est < 50 mL/min, la voie orale étant à privilégier dans ce cas. Certains médicaments associés au voriconazole peuvent nécessiter une adaptation de leur posologie : phénytoïne, rifabutine, anticoagulants oraux, en raison de l'augmentation de leurs concentrations plasmatiques par le voriconazole.

► Échinocandines

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose d'entretien de caspofungine est réduite à 35 mg. Les modalités d'adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique sévère, bien que nécessaires, ne sont pas clairement établies.

Une adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère.

En cas d'association à des médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, dexaméthasone, éfavirenz, névirapine), la dose d'entretien peut être portée à 70 mg. La caspofungine ne nécessite pas d'adaptation posologique chez le sujet âgé.

Certaines associations médicamenteuses peuvent nécessiter des adaptations posologiques :

- ciclosporine : cette association entraîne une augmentation de l'aire sous courbe (ASC) de la caspofungine de 35 % ;
- tacrolimus : cette association induit la réduction de l'ASC du tacrolimus de 26 %.

► Allylamines

La posologie initiale de terbinafine est à réduire de moitié en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée.

L'association à la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de terbinafine par augmentation de sa clairance hépatique. Il faut, en conséquence, adapter la posologie de la terbinafine pendant le traitement à la rifampicine et après son arrêt.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Candidoses cutanées

Le lavage des lésions est réalisé avec un produit alcalin (type *Hydralin* ou bicarbonate de sodium). Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide, favorisant la multiplication des candidoses.

Le choix de la forme galénique est fonction du type de lésion à traiter :

- crème pour les plis non macérés (lésions sèches et desquamateuses) ;
- poudre pour les plis macérés (sous-mammaire, interdigital, etc.) ;
- émulsion fluide (« lait ») pour les peaux fragiles (visage, enfants, candidose du siège, etc.) et pour les muqueuses (vulvite, balanite et anite) ;
- solution ou lotion pour les zones cutanées étendues ou les intertrigos des grands plis.

La poudre est appliquée par poudrage. L'émulsion fluide ou la crème sont appliquées sur les régions à traiter avec le bout des doigts, une petite quantité ayant été déposée dans le creux de la main ou directement sur les lésions. On masse de façon douce jusqu'à complète pénétration.

Dans le cas d'un traitement systémique, l'administration est réalisée de la façon suivante :

- terbinafine : 1 prise/jour avant ou à distance d'un repas ;
- kétoconazole : 1 prise/jour au cours d'un repas.

Candidoses unguéales

Il est recommandé de limer les zones atteintes et de nettoyer la surface de chaque ongle infecté au dissolvant avant l'application de la solution filmogène d'amorolfine. Dans le cas de l'utilisation de la solution filmogène de ciclopirox, il est nécessaire d'enlever une fois par semaine le film à l'aide d'une solution dissolvante cosmétique. Ne pas brosser l'ongle avec un savon alcalin.

L'utilisation de l'*Amycor Onychoset*, permettant une avulsion chimique de l'ongle, répond à un mode d'emploi particulier : après application sur l'ongle infecté, le produit est laissé en place pendant 24 heures sous pansement occlusif. Avant renouvellement de l'application, l'ongle est baigné dans l'eau chaude et la partie ramollie est éliminée à l'aide du grattoir. Le traitement est poursuivi à raison d'une application par jour jusqu'à élimination complète de l'ongle infecté. Le traitement est ensuite complété par l'application d'une crème antifongique.

Dans le cas d'un traitement systémique associé, l'administration est réalisée de la façon suivante :

- terbinafine : 1 prise/jour avant ou à distance d'un repas ;
- kétoconazole : 1 prise/jour au cours d'un repas ;
- itraconazole : 1 prise/jour immédiatement après un repas.

Candidoses oropharyngées

Les antifongiques locaux doivent être pris à distance des repas et des boissons et être maintenus quelques minutes (2 à 3 min) dans la bouche au contact des muqueuses

avant d'être avalés. Les comprimés de nystatine seront écrasés ou croqués, puis gardés également quelques minutes dans la bouche, eu égard à l'effet local recherché. En cas de traitement systémique, le kétoconazole est administré en une prise quotidienne et en cours de repas. Le fluconazole s'administre également en une prise unique quotidienne.

La posologie quotidienne d'itraconazole (solution buvable) est répartie de préférence en deux prises en dehors des repas, la solution devant être laissée en contact avec la bouche pendant quelques instants (environ 20 secondes), puis avalée. Ne pas rincer après avoir avalé. Il est recommandé aux patients de s'abstenir de toute prise alimentaire pendant au moins une heure après l'administration.

Cœsophagites candidosiques

Les antifongiques polyéniques à visée digestive doivent être pris à distance des repas.

Les comprimés de kétoconazole sont à prendre au cours d'un repas en une prise quotidienne.

Le fluconazole s'administre également en une prise quotidienne.

L'itraconazole est administrée en deux prises en dehors des repas, les modalités d'administration décrites ci-dessus sont également recommandées.

Vulvo-vaginites candidosiques

Les ovules et capsules vaginales sont à introduire profondément dans le vagin, le soir au coucher et en restant allongée pendant un quart d'heure.

Le traitement ne doit pas être interrompu durant les règles.

Candidoses invasives

► Amphotéricine B intraveineux

- La poudre pour usage parentéral est reconstituée par 10 mL de glucose 5 % (n'utiliser en aucun cas de chlorure de sodium 0,9 %). Agiter jusqu'à l'obtention d'une solution claire (conservation possible de cette solution concentrée 24 heures à température ambiante et à l'obscurité ou une semaine au réfrigérateur).
- Cette solution est ensuite diluée dans 500 mL de glucose 5 % (on obtient une solution injectable contenant 0,1 g/L).
- Dose-test de 1 mg : perfuser 10 mL de la solution diluée en 10 à 30 min. Surveiller le patient pendant 30 min à 2 heures. Dans le cas de l'apparition d'une hypotension sévère, le traitement sera immédiatement interrompu.
- Durée de la perfusion : 8 à 10 heures. Des durées de perfusion plus courtes (2 à 4 heures) peuvent être envisagées chez les patients à fonction rénale normale mais exposent à une moins bonne tolérance générale.
- Rythme d'administration : classiquement les perfusions sont faites toutes les 48 heures. Dans les candidoses sévères, l'administration quotidienne est recommandée.
- Ne pas ajouter d'électrolytes au flacon ou à la poche de perfusion, ni d'autres médicaments, à l'exception de l'héparine ou de l'hydrocortisone.

- Il n'est pas nécessaire de protéger le flacon ou la poche de la lumière.

► Amphotéricine B liposomale

La préparation du produit doit respecter les règles d'asepsie les plus strictes possibles.

- La poudre pour suspension de liposomes pour perfusion est reconstituée par 12 mL d'eau pour préparations injectables. Agiter vigoureusement immédiatement et pendant 15 secondes afin de bien disperser la préparation (on obtient une préparation jaune et transparente contenant 4 mg/mL d'amphotéricine B; la conservation de cette préparation est possible pendant 24 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière). N'utiliser en aucun cas du chlorure de sodium 0,9 % pour cette reconstitution.
- La quantité nécessaire d'amphotéricine B liposomale est aspirée à la seringue puis diluée, après filtration sur le filtre fourni de 5 µ, dans une poche ou un flacon de glucose 5 %.
- La concentration recommandée après dilution est comprise entre 0,2 et 2 mg/mL de suspension. Vérifier l'absence de toute précipitation.
- Une dose-test de 1 mg doit être administrée en IV lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité.
- Tous les dispositifs d'administration IV doivent être lavés par du glucose 5 % préalablement à la perfusion.
- Administrer dans les 6 heures après dilution par une perfusion de 30 à 60 min (la durée de perfusion peut être prolongée chez le patient ressentant une gêne au cours de la perfusion).
- Une membrane filtrante peut être utilisée lors de l'injection IV, le diamètre moyen des pores du filtre ne devant pas être inférieur à 1 µ.
- Ne pas mélanger à d'autres produits.

► Amphotéricine B en complexe phospholipidique

Elle se présente sous forme d'une suspension stérile apyrogène prête à être diluée pour l'administration intraveineuse uniquement.

- Ramener la suspension à la température de la pièce. Agiter légèrement le flacon jusqu'à disparition de tout dépôt jaune dans le fond du flacon. Prélever la quantité désirée à partir du nombre nécessaire de flacons en utilisant une ou plusieurs seringues stériles de 20 mL équipées d'une aiguille de calibre 18G. Enlever l'aiguille de chaque seringue et la remplacer par une aiguille avec filtre de 5 microns fournie avec chaque flacon.
- Introduire l'aiguille avec filtre dans la poche ou le flacon de solution glucosée à 5 %. Le volume final de perfusion doit être d'environ 500 mL, aussi un volume de solution glucosée équivalent à la quantité d'amphotéricine B à ajouter doit être si besoin retirée du flacon ou de la poche avant la dilution.
- Chez les enfants et les patients présentant une pathologie cardiovasculaire, le médicament peut être dilué dans un volume moindre de solution glucosée à 5 % (environ 250 mL). Ne pas utiliser les solutions salines et ne pas mélanger avec d'autres médicaments ou électrolytes.
- Rincer toute la ligne de perfusion avec une solution de glucose à 5 % préalablement à la perfusion de l'amphotéricine B en complexe phospholipidique.

- Une dose-test initiale de 1 mg doit être administrée en IV lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité.
- La suspension diluée prête à l'emploi est stable pendant plus de 24 heures à une température comprise entre + 2 et + 8 °C et 6 heures additionnelles à température ambiante. Ne pas conserver en vue d'un usage ultérieur.

► 5-fluorocytosine

Par voie orale, la posologie quotidienne est répartie en 3 à 4 prises.

Par voie injectable, il est possible de réaliser une perfusion continue sur 24 heures ou mieux de répartir la posologie quotidienne en 3 à 4 perfusions de 45 min. Un flacon de 2,5 g apporte 34 mmol de sodium.

► Fluconazole

Les formes orale et IV sont bioéquivalentes. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique du patient. Le relais IV/*per os* se fait dose à dose sans modification de la posologie journalière.

Le fluconazole est disponible pour la voie IV en solution prête à l'emploi dans une solution de chlorure de sodium 0,9 %. Un flacon de 200 mg/100 mL apporte 15 mmol de sodium (344,85 mg de sodium).

L'administration est réalisée en perfusion IV à la vitesse maximale de 10 mL/min.

Par voie orale, l'administration est faite en une prise unique quotidienne.

► Itraconazole

Par voie orale, les gélules peuvent être prises en cours de repas ou juste après un repas, alors que la suspension buvable doit être administrée en dehors des repas.

La solution injectable contenant 250 mg d'itraconazole dans 25 mL doit être diluée dans 50 mL de chlorure de sodium 0,9 % uniquement, afin d'obtenir un volume final de 75 mL. La stabilité de la solution diluée est de 48 heures à température ambiante ou au réfrigérateur et à l'abri de la lumière.

La perfusion de 200 mg (soit 60 mL de solution diluée) est réalisée en 1 heure.

► Voriconazole

Par voie orale, les comprimés doivent être pris au moins 1 heure avant ou après un repas.

Par voie injectable, la poudre est reconstituée avec 19 mL d'eau ppi. La solution obtenue à 10 mg/mL est stable 24 heures entre 2 et 8 °C. Cette solution est diluée dans du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 % de façon à obtenir une concentration finale comprise entre 2 et 5 mg de voriconazole/mL. La perfusion s'administre à une vitesse maximale de 3 mg/kg/heure (durée minimale de perfusion de 2 heures pour une dose de charge).

► Caspofungine

La poudre pour solution injectable est reconstituée avec 10,5 mL d'eau ppi (la solution obtenue est stable 24 heures à température ambiante). La solution reconstituée est diluée dans 250 mL (ou 100 mL pour les doses de 50 ou 35 mg) de chlorure de sodium 0,9 % ou Ringer lactate (la

solution diluée est stable 48 heures au réfrigérateur ou 24 heures à température ambiante).

La durée de perfusion est de 1 heure.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• Antifongiques locaux et à visée digestive

La seule contre-indication des antifongiques locaux destinés au traitement des candidoses cutanéomuqueuses correspond à l'hypersensibilité du patient à l'un des constituants du médicament.

L'utilisation du fluconazole dans le traitement des candidoses oropharyngées ou buccales et de l'itraconazole dans le traitement des candidoses oropharyngées ou œsophagiennes est déconseillée pendant la grossesse ou l'allaitement.

• Antifongiques systémiques

Polyènes

L'insuffisance rénale est une contre-indication relative au traitement par l'amphotéricine B, la décision prenant en compte le degré d'altération de la fonction rénale et l'existence ou non d'une alternative thérapeutique.

Des antécédents d'hypersensibilité à l'amphotéricine B contre-indiquent son utilisation.

Flucytosine

Chez la femme enceinte, la 5-FC (tératogène chez le rat) ne doit être administrée que si la gravité de la situation met en jeu le pronostic vital.

Azolés

L'hypersensibilité aux imidazolés ou aux triazolés contre-indique leur utilisation.

L'administration de kétoconazole, de fluconazole, d'itraconazole ou de voriconazole est déconseillée chez la femme enceinte ou qui allaite. La découverte d'une grossesse chez une femme traitée par un de ces médicaments ne justifie pas l'interruption de la grossesse mais conduit à une surveillance prénatale adaptée.

Caspofungine

La caspofungine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament.

En l'absence d'études cliniques, la caspofungine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou qui allaite, de même que chez l'enfant.

Terbinafine

L'administration de terbinafine est déconseillée chez la femme enceinte ou qui allaite.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les principales interactions médicamenteuses des antifongiques de niveau « contre-indication-CI » et « association déconseillée-AD » sont présentées dans le tableau 55.8.

Tableau 55.8. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication »
et « association déconseillée » des médicaments du traitement des candidoses.

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
amphotéricine B (voie IV)	médicaments donnant des torsades de pointes	AD	Association déconseillée avec : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pen tamidine, sparfloxacine, sultopride, terféndine, vincamine Précautions d'emploi pour : amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidines, sotalol (prévention de l'hypokaliémie, surveillance de l'espace QT) Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant)
miconazole (gel buccal)	cisapride, pimozide	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
	anticoagulants oraux	CI	Hémorragies imprévisibles pouvant être graves par augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme de l'anticoagulant
	sulfamides hypoglycémisants	CI	Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma
	halofantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes
kétoconazole	cisapride, pimozide, bépridil, mizolastine	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes
	triazolam	CI	Augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine par diminution de son métabolisme hépatique avec une majoration importante de la sédation
	antihistaminiques H1 non sédatifs (astémizole, terféndine)	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes par diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique
	inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (atorvastatine, simvastatine)	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme de l'hypercholestérolémiant
	névirapine	CI	Augmentation des concentrations plasmatiques de névirapine par diminution de son métabolisme hépatique par le kétoconazole d'une part, et d'autre part diminution des concentrations plasmatiques du kétoconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la névirapine
	tacrolimus	CI	Augmentation importante des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme au niveau intestinal
	vardénafil	CI	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil avec risque d'hypotension sévère
	ébastine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome QT long congénital)
	lercanidipine	AD	Augmentation des effets indésirables de l'inhibiteur calcique
	halofantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes
	midazolam	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation
	toltérodine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de la toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage
	alcool	AD	Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie)
fluconazole	cisapride, pimozide, halofantrine	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes

Tableau 55.8. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication »
et « association déconseillée » des médicaments du traitement des candidoses. (Suite)

	Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
itraconazole	cisapride, pimozide ; bépridil, mizolastine	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
	vardénafil	CI	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil avec risque d'hypotension sévère
	triazolam	CI	Augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation
	antihistaminiques H1 non sédatifs (astémizole, terfénadine)	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes par diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique
	inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (atorvastatine, simvastatine)	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendant) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme de l'hypercholestérolémiant
	midazolam	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation
	toltérodine	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de la toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage
	lercanidipine	AD	Augmentation des effets indésirables de l'inhibiteur calcique
	buspirone	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anxiolytique par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation
	ébastine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome QT long congénital)
	quinidine halofantrine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme) avec la quinidine par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole
	phénytoïne	AD	Risque d'inefficacité de l'itraconazole et de son métabolite par augmentation de son métabolisme hépatique
	tacrolimus	AD	Risque d'augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie du tacrolimus pendant l'association à l'itraconazole et après son arrêt
	vinca-alcaloïdes cytostatiques	AD	Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique
	luméfantrine, artéméther	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
voriconazole	cisapride, pimozide, quinidine, halofantrine	CI	Risque majoré de troubles du rythme, notamment de torsades de pointe
	phénobarbital, carbamazépine, primidone, rifampicine	CI	Risque d'inefficacité du voriconazole par diminution importante des concentrations plasmatiques
	dihydroergotamine, ergotamine	CI	Risque d'ergotisme
	sirolimus	CI	Risque de surdosage en sirolimus
	phénytoïne, fosphénytoïne, éfavirenz, névirapine	AD	Diminution des concentrations plasmatiques de voriconazole
caspofungine	Pas d'interaction médicamenteuse de niveau contre-indication ou association déconseillée		

Prévention des effets indésirables

► Polyènes

Réactions d'intolérance. — Les polyènes à action locale ou à visée digestive sont susceptibles d'induire des réactions locales d'intolérance ou des troubles digestifs mineurs. Chez les sujets sensibilisés à la candidine, la lyse des *Candida* peut provoquer diverses manifestations allergiques.

QUE FAIRE ? En cas de manifestations sévères, le traitement doit être interrompu.

Les effets indésirables se rencontrent essentiellement lors de l'administration par voie systémique.

Réactions liées à la perfusion. — De la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, des céphalées, des algies diffuses, un malaise général et une hypotension sont fréquemment observés. Exceptionnellement, peuvent survenir une gastro-entérite hémorragique et un choc anaphylactique. En cas de perfusion trop rapide, peuvent apparaître des vertiges, des paresthésies, des convulsions, un collapsus cardiovasculaire, une arythmie, voire un arrêt cardiaque.

QUE FAIRE ? Il est possible de mettre en place une prémédication par le paracétamol (5 à 10 mg/kg *per os*) ou l'ibuprofène (10 mg/kg *per os*), la dexchlorphéniramine (6 mg *per os* ou 5 mg IM). De l'hydrocortisone à la dose de 25 à 50 mg peut être rajoutée à la solution diluée d'amphotéricine B.

La tolérance du patient sera réévaluée après plusieurs jours de traitement afin de décider de poursuivre ou non ces prémédications.

Dans le cas de survenue de réactions générales, le traitement est symptomatique (antipyrétiques, antihistaminiques). Dans de rares cas, il est nécessaire de réduire la posologie d'amphotéricine B pendant quelques jours avant de revenir progressivement à une posologie optimale.

Néphrotoxicité. — Elle représente la principale toxicité de l'amphotéricine B. À précaution d'administration égale, c'est une perturbation non prévisible, variable d'un individu à l'autre et non dose-dépendante, en général réversible. Elle se caractérise par une réduction importante de la filtration glomérulaire avec augmentation de la créatinine sanguine par des lésions tubulaires avec perte de potassium et de magnésium et baisse de la réserve alcaline. La compréhension du phénomène n'est pas totalement élucidée à ce jour.

La néphrotoxicité peut être majorée lors de l'association de l'amphotéricine B à d'autres médicaments néphrotoxiques : aminosides, ciclosporine et tacrolimus.

Le risque de l'hypokaliémie est accru lors de l'association à d'autres hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants, laxatifs stimulants, gluco- et minéralocorticoïdes par voie générale et tétracosactide).

L'hypokaliémie induite est d'autre part susceptible de favoriser les effets toxiques des digitaliques ou les torsades de pointes induites par certains médicaments.

QUE FAIRE ? L'amphotéricine B doit être administrée en milieu hospitalier chez un patient normovolémique, dont les constantes hydroélectrolytiques sont normales.

Une hydratation optimale du patient (chlorure de sodium 0,9 %) avant l'administration d'amphotéricine B permet de réduire sensiblement le risque de néphrotoxicité. Une insuffisance cardiaque peut conduire à limiter l'hydratation souhaitable du patient.

Une surveillance de la volémie, de l'ionogramme sanguin et urinaire et de la créatinine sérique doit être régulièrement pratiquée (2 à 3 fois/semaine en cas de perfusions quotidiennes, 1 fois par semaine dans les autres cas). Tout déficit électrolytique sera corrigé (apport de potassium tout particulièrement).

En cas d'élévation de la créatinine en cours de traitement, les recommandations d'adaptation posologique décrites p. 1108 seront appliquées.

L'amélioration de la tolérance rénale est également possible par le recours aux formes lipidiques d'amphotéricine B.

Toxicité hématologique. — Elle se manifeste par de l'anémie lors des traitements prolongés résultant de l'insuffisance de production d'érythropoïétine. On peut observer plus rarement une leucopénie et une thrombocytopénie. La toxicité hématologique est susceptible d'être majorée lors de l'association de l'amphotéricine B à la zidovudine (AZT) ou à la 5-FC.

L'amphotéricine B perturbe la fonction des plaquettes transfusées chez les malades leucémiques. Il a été également rapporté un syndrome de détresse respiratoire lors de l'administration conjointe d'amphotéricine B et de transfusions de leucocytes.

QUE FAIRE ? Une surveillance stricte de la NFS doit être réalisée. L'administration alternée (un jour sur deux) de l'amphotéricine B et des granulocytes est recommandée.

Toxicité veineuse. — L'irritation des veines perfusées est fréquente. Des thrombophlébites peuvent également survenir.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de respecter la dilution préconisée pour la perfusion et les modalités d'administration (voir Amphotéricine B intraveineux, p. 1112).

► Flucytosine

Toxicité hématologique. — Elle est dose-dépendante et entraîne une leucopénie et une thrombopénie, notamment chez les sujets soumis à un traitement immunodépresseur. L'aplasie médullaire irréversible a été également rapportée chez des malades présentant une insuffisance rénale et chez qui les concentrations sériques de 5-FC étaient supérieures à 100 mg/L.

La toxicité hématologique est susceptible d'être majorée lors de l'association de la 5-FC à la zidovudine (AZT) ou à l'amphotéricine B, pouvant réduire l'élimination rénale de la flucytosine.

QUE FAIRE ? Une surveillance stricte de la NFS doit être réalisée, de même que celle des taux sériques en vue d'une adaptation posologique (voir p. 1109).

Toxicité hépatique. — Elle entraîne une élévation des transaminases réversible à l'arrêt du traitement.

QUE FAIRE ? Surveillance des transaminases et de la fonction hépatique.

Troubles digestifs. — Il existe une toxicité digestive se manifestant par des nausées, des vomissements, de la diarrhée, voire une entérocolite sévère ou une perforation intestinale.

QUE FAIRE ? Respecter le fractionnement de la posologie quotidienne en 3 à 4 prises.

► Azolés

• Imidazolés par voie locale

Ils peuvent produire de rares manifestations d'intolérance locale : sensation de brûlure, érythème, irritation, prurit, voire allergie.

L'apparition d'effets systémiques est pratiquement à exclure lors de l'application sur la peau saine. Il faut par contre être prudent en cas d'utilisation sur la peau lésée, sur une grande surface et chez le nourrisson, en raison d'un risque plus important de résorption.

• Kétoconazole per os

Toxicité hépatique. — Elle se manifeste par une élévation des transaminases ou plus rarement par une hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte (un cas sur 15 000). Le délai d'apparition varie de quelques jours à 24 semaines. Les manifestations sont généralement modérées et disparaissent en moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. Des cas mortels ont été décrits, liés à un retard apporté au diagnostic de l'hépatopathie et à l'arrêt du traitement ou à un traitement antérieur par des médicaments hépatotoxiques ou par la griséofulvine.

QUE FAIRE ? Une surveillance régulière des transaminases et des phosphatases alcalines est recommandée en cours de traitement, notamment en cas de durée supérieure à un mois.

Avant traitement, il faut rechercher les antécédents éventuellement aggravants du patient et faire procéder à un dosage des transaminases.

Les patients ayant présenté des réactions allergiques ou d'hypersensibilité après administration d'imidazolés par voie topique ne devraient pas être traités par le kétoconazole.

La survenue de symptômes évoquant une atteinte hépatique (fièvre, prurit, asthénie importante, douleurs abdominales, nausées, vomissements, urines foncées, selles décolorées) impose l'arrêt immédiat du traitement et un dosage des transaminases et des phosphatases alcalines.

Troubles digestifs. — Ils sont à type de nausées, vomissements et diarrhée.

QUE FAIRE ? Prendre le kétoconazole au cours d'un repas.

Autres effets indésirables. — Ils sont à type de troubles cutanés (prurit, rash, urticaire), neurologiques (céphalées, vertiges) et endocriniens par effet antiandrogénique (gynécomastie, azoospermie rare et décrite à forte posologie).

• Fluconazole per os/IV

Cet azolé se caractérise par une bonne tolérance.

Troubles digestifs. — Ils sont à type de nausées, douleurs abdominales, diarrhées et flatulences.

Troubles hépatiques. — Chez certains patients atteints de sida ou d'une affection maligne, il a été rapporté des anomalies de la fonction hépatique (à type de cholestase ou de cytolyse) le plus souvent modérées, des anomalies rénales et hématologiques.

QUE FAIRE ? Les patients présentant une atteinte hépatique connue ou des tests hépatiques anormaux doivent être surveillés pour éviter toute aggravation.

Réactions cutanées. — Elles ont rarement été observées, particulièrement chez les patients VIH-positif et prenant simultanément d'autres médicaments connus pour entraîner des réactions à type d'exfoliation sévère.

QUE FAIRE ? Si un rash cutané apparaît imputable à l'administration du fluconazole, une nouvelle administration du médicament est à proscrire.

• Itraconazole per os/IV

Troubles bénins. — Ils sont à type de diarrhées, vomissements, nausées et douleurs abdominales et, moins fréquemment, de céphalées, sensations de vertige, troubles visuels et réactions allergiques.

Troubles hépatiques. — Il peut être observé une augmentation réversible des enzymes hépatiques.

QUE FAIRE ? Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique chez les patients recevant un traitement continu d'une durée supérieure à un mois.

La survenue de symptômes évoquant une atteinte hépatique (anorexie, nausées, vomissements, asthénie, douleurs abdominales ou urines foncées) impose un dosage des enzymes hépatiques et l'interruption du traitement en cas d'anomalies.

Chez les patients présentant préalablement une élévation des enzymes hépatiques ou une maladie hépatique active, le traitement par l'itraconazole ne sera instauré que si l'avantage escompté l'emporte sur le risque d'aggravation hépatique.

• Voriconazole per os/IV

Troubles les plus fréquents. — Céphalées, fièvre, œdèmes périphériques, douleurs abdominales, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), rashes cutanés, troubles neuropsychiques (hallucinations, agitation, etc.).

Troubles oculaires — Troubles visuels transitoires réversibles très fréquents (modification de la perception des couleurs, vision trouble, photophobie).

Troubles hépatiques : élévation des transaminases et cholestase.

QUE FAIRE ? La surveillance de la fonction hépatique et de la fonction rénale (des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été décrits) est conseillée.

• **Caspofungine**

La caspofungine se caractérise par une bonne tolérance.

Troubles les plus fréquents. — Risque de phlébite au niveau de la veine perfusée (12 %).

Autres effets indésirables — Digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), hépatiques (augmentation des transaminases), cutanés (rash, œdème du visage, prurit), hématalogiques (anémie) ou généraux (fièvre, douleurs, céphalées). L'association à la ciclosporine entraîne une augmentation transitoire des transaminases (cette association nécessite une surveillance des enzymes hépatiques).

CONSEILS AU PATIENT

Candidoses cutanées. — Bien respecter les modalités d'application locale et poursuivre le traitement de manière régulière pendant toute la durée prescrite.

Le lavage des lésions ne doit pas être fait avec un savon à pH acide (utiliser un savon neutre ou alcalin). Bien sécher après la toilette. Éviter la fréquentation des lieux chauds et humides (sauna, bain bouillonnant, etc.).

Candidoses unguéales. — Bien respecter les modalités d'application, particulièrement les modes d'emploi des solutions filmogènes et poursuivre le traitement de manière régulière pendant toute la durée prescrite.

Éviter de porter trop longtemps des chaussures favorisant la macération (chaussures de sport notamment).

Prévenir les rechutes par un traitement bihebdomadaire permanent de la plante des pieds et des espaces interdigitaux avec les topiques antifongiques traditionnels.

Candidoses oropharyngées. — Bien respecter les bonnes conditions d'administration du traitement local, qui

doit être maintenu dans la bouche pendant quelques minutes avant déglutition. Cette même précaution concerne également la solution buvable d'itraconazole.

Conseils d'hygiène buccale : une bonne hygiène bucco-dentaire, la suppression du tabac, l'ajustement ou la réfection des prothèses dentaires sont nécessaires. Nettoyage des prothèses avec une suspension orale d'amphotéricine B ou de *Bétadine* bain de bouche, rinçage à l'eau bicarbonatée ou à l'eau de Vichy. Brossage des dents et des gencives avec une brosse imbibée de nystatine.

Dans le cas d'un traitement systémique par le kétoconazole, le patient doit signaler au médecin tout symptôme évoquant une atteinte hépatique (fièvre, prurit, asthénie importante, douleurs abdominales, nausées, vomissements, urines foncées, selles décolorées).

Œsophagites candidosiques. — Il convient de bien respecter les modalités d'administration et la durée du traitement. Dans le cas d'un traitement systémique par le kétoconazole, le patient doit signaler au médecin tout symptôme évoquant une atteinte hépatique (voir ci-dessus).

Vulvo-vaginites candidosiques. — Quelques règles simples doivent être respectées :

- éviter pour la toilette les savons acides, gels douche ou même savon de Marseille. Utiliser un savon alcalin,
- en cas de prurit, rincer à l'eau additionnée d'une cuillère à café de bicarbonate de sodium. Les pulvérisations locales d'eau thermale ont également un effet apaisant,
- éviter les vêtements trop serrés et les sous-vêtements en tissu synthétique (le coton est préférable),
- le traitement ne doit pas être interrompu durant les règles et il ne faut pas mettre de tampons,
- les rapports sexuels doivent être évités pendant le traitement, l'usage des préservatifs n'est pas conseillé.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Candidoses

Ce sont des mycoses fréquentes responsables d'infections de sévérité variable, dites non invasives ou invasives, localisées ou disséminées. Elles sont provoquées par des champignons microscopiques du genre *Candida*, essentiellement *Candida albicans*. Il existe des facteurs favorisants permettant d'identifier une population à risque de développer une infection invasive grave. Ces facteurs de risque, qu'ils soient locaux ou généraux, physiologiques ou pathologiques (cancer, immunodéficience, traitement par les antibiotiques, anticancéreux, immunosuppresseurs, etc.) sont à intégrer dans l'algorithme décisionnel de prise en charge.

Les formes cliniques sont très variées :

- localisations cutané-muqueuses : candidoses cutanées, oropharyngées, vaginales ;
- localisations digestives (œsophagite) ou systémiques (candidémies et candidoses viscérales).

Les antifongiques utilisés dans le traitement des mycoses systémiques sont l'amphotéricine B IV, la 5-FC *per os*/IV, les triazolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole) et la caspofungine.

Le traitement des mycoses cutané-muqueuses fait appel essentiellement aux imidazolés (nombreux dérivés) et aux polyènes (amphotéricine B et nystatine) en application locale ou à visée digestive ou gynécologique.

Stratégie thérapeutique

Critères de choix thérapeutique

Ils varient selon la localisation de la candidose :

- candidoses cutanées : imidazolés, terbinafine, ciclopiroxolamine, amphotéricine B (formes galéniques adaptées : solution, lotion, crème, poudre, émulsion fluide) ;
- candidoses unguéales : imidazolé en crème associé à un traitement *per os* par terbinafine, itraconazole ou kétoconazole. Le traitement par ciclopirox ou amorolfine en solution filmogène n'est possible qu'en cas d'onychomycose distale ;
- candidoses oropharyngées : amphotéricine B ou nystatine en suspension buvable, miconazole en gel buccal. Traitement par voie générale par kétoconazole, fluconazole ou itraconazole en cas d'échec ou chez le sujet immunodéprimé ;
- œsophagite candidosique : traitement par antifongique à visée digestive (amphotéricine B), traitement par voie générale par fluconazole, itraconazole ou kétoconazole ;
- vulvo-vaginites candidosiques : traitement local par imidazolé en ovule ou comprimé gynécologique ;
- candidémies et candidoses viscérales :
 - en première intention, avant identification de l'espèce de *Candida*, le traitement préconisé est l'amphotéricine B désoxycholate en l'absence d'insuffisance rénale ou le fluconazole. La caspofungine est proposée en cas de neutropénie ou d'insuffisance rénale ou de traitement antérieur par azolés,

- après identification de l'espèce, le fluconazole est proposé en première intention si l'espèce y est sensible. En cas de résistance ou de sensibilité intermédiaire, l'amphotéricine B désoxycholate peut être utilisée sauf chez le patient insuffisant rénal ou neutropénique déjà traité par d'autres médicaments néphrotoxiques. Dans ces dernières situations, le recours aux formes lipidiques d'amphotéricine B ou à la caspofungine est préconisé.

Optimisation posologique

L'amphotéricine B par voie IV doit faire l'objet d'une adaptation posologique en fonction de la forme clinique de la candidose à traiter et de la tolérance rénale du patient. Les formulations lipidiques sont mieux tolérées chez l'insuffisant rénal.

La posologie de la 5-FC est adaptée grâce à la mesure des concentrations plasmatiques maximales et résiduelles. La posologie est à réduire chez l'insuffisant rénal.

La posologie du fluconazole doit être réduite ou les intervalles de prise augmentés chez l'insuffisant rénal. Cet antifongique présente parallèlement de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant entraîner l'adaptation posologique de certains médicaments administrés conjointement au fluconazole. Cette dernière remarque s'applique également à l'itraconazole. La posologie du voriconazole doit être réduite de moitié en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose d'entretien de la caspofungine est réduite à 35 mg/jour.

Optimisation de l'administration

Les antifongiques locaux destinés au traitement des candidoses oropharyngées doivent être pris à distance des repas et maintenus quelques minutes dans la bouche avant d'être avalés.

L'amphotéricine B IV conventionnelle ou en formulation lipidique doit être administrée selon des modalités très précises et des règles d'asepsie strictes.

Prévention de l'iatropathologie

Les azolés par voie générale présentent de nombreuses interactions médicamenteuses de niveau contre-indication ou association déconseillée.

L'amphotéricine B provoque des effets indésirables en cours de perfusion, qu'il est possible de réduire si nécessaire par une prémédication adaptée. Elle est responsable d'une néphrotoxicité en cours de traitement, ce risque étant toutefois diminué par une hydratation optimale du patient et par une surveillance biologique étroite (volémie, ionogramme sanguin et urinaire, créatinine).

L'amphotéricine B IV et la 5-FC sont susceptibles de présenter une toxicité hématologique, rendant nécessaire une surveillance de la NFS.

La 5-FC et les azolés par voie générale présentent une toxicité hépatique plus ou moins marquée selon les molécules.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Candidose oropharyngée. Un homme de 33 ans, toxicomane présentant une sérologie positive au VIH et au virus de l'hépatite C connue depuis 4 ans, consulte pour une mycose buccale évoluant depuis 5 jours.

L'examen clinique révèle une atteinte buccopharyngée, avec présence de membranes blanches, jaunâtres, molles, crémeuses et confluentes, du palais, des gencives et de la langue.

Ces membranes adhèrent à une muqueuse rouge et fragile. Le patient se plaint d'une sensation de brûlure et de gêne à la déglutition, ainsi que d'une bouche sèche par la diminution de sécrétion de salive.

À l'interrogatoire, le patient précise qu'il s'agit d'une récurrence d'épisodes antérieurs identiques. Son traitement antirétroviral est constitué d'une trithérapie de zidovudine + didanosine + indinavir.

QUESTIONS

1. Quels sont les examens ou éléments complémentaires à réaliser ?

- a) Un prélèvement mycologique.
- b) Un antifongogramme.
- c) Aucun.

Le prélèvement mycologique des lésions met en évidence une levure identifiée comme *Candida albicans* et l'antifongogramme montre une sensibilité à l'ensemble des antifongiques testés : 5-FC, amphotéricine B, miconazole, kétoconazole, fluconazole, itraconazole.

2. Quels sont les traitements possibles ?

- a) Un topique antifongique.
 - b) Un antifongique systémique.
 - c) Un traitement systémique associé à un traitement local.
- Le fluconazole en suspension buvable est prescrit à la posologie de 100 mg/jour pendant 2 semaines.

3. Quels sont les modalités d'administration et les conseils à donner au patient ?

La guérison clinique et mycologique est obtenue en 7 jours. En raison des antécédents du patient, il est envisagé la mise en place d'une prophylaxie.

4. Quelles sont les prophylaxies possibles ?

Une rechute est constatée 8 mois plus tard. Un nouveau bilan mycologique avec antifongogramme est pratiqué. Ce dernier révèle une perte de sensibilité du *Candida albicans* isolé au fluconazole. Il est décidé l'instauration d'un traitement par l'itraconazole en solution buvable à la posologie de 400 mg/jour pendant 2 semaines.

5. Quelles sont les précautions d'emploi et les modalités d'administration de cette nouvelle thérapeutique ?

RÉPONSES

1. a), b)

a) L'identification du champignon est la règle avant de débiter le traitement, bien que *Candida albicans* soit pratiquement toujours en cause dans les candidoses oropharyngées.

b) L'antifongogramme est utile chez les patients immunodéprimés, surtout en cas de rechutes fréquentes et en raison de résistances décrites, particulièrement après traitement par le fluconazole.

c) L'absence d'identification du champignon ou de l'antifongogramme serait licite chez un sujet immuno-compétent, dans le traitement d'un premier épisode.

2. b)

a), b) Le traitement systémique doit être préféré chez ce patient immunodéprimé ayant présenté plusieurs épisodes de candidoses oropharyngées.

c) Le traitement systémique ne rend pas nécessaire l'usage concomitant de topiques locaux. Ceux-ci pourraient être utilisés ultérieurement en relais du traitement systémique en cas de récurrences mineures.

3. Les antécédents du patient (hépatite C) rendent préférables l'utilisation du fluconazole, moins hépatotoxique que le kétoconazole.

La suspension de fluconazole s'administre en une prise unique quotidienne, après agitation du flacon et de façon indépendante des repas. Il s'agit d'un traitement systémique en raison de l'excellente biodisponibilité du fluconazole non influencée par l'alimentation et de la bonne diffusion et rémanence salivaire de cet antifongique.

La surveillance hépatique sera renforcée afin de détecter toute aggravation de la fonction hépatique du patient. La surveillance de l'apparition des effets indésirables de la zidovudine, dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par le fluconazole, fera également l'objet d'une attention particulière.

Le traitement doit être accompagné d'une bonne hygiène bucco-dentaire : bain de bouche à la *Bétadine*, rinçage à l'eau bicarbonatée ou à l'eau de Vichy, brossage des dents et des gencives avec une brosse imbibée de nystatine.

4. L'intérêt de l'instauration d'une prophylaxie secondaire des candidoses digestives chez le patient porteur d'un sida n'est pas clairement établi ni validé. Les données actuelles ne sont pas en faveur de l'utilisation prolongée du fluconazole en raison du risque de diminution de sensibilité de *Candida albicans* et de sélection de souches résistantes de *Candida glabrata* ou de *Candida krusei*. Il semble préférable de traiter chaque rechute au coup par coup. Le patient peut avoir en réserve un traitement

rapidement efficace, les topiques non azolés (amphotéricine B, nystatine) seront privilégiés lorsque le déficit immunitaire n'est pas trop prononcé.

5. L'administration de l'itraconazole en solution buvable doit être réalisée en dehors des repas (contrairement aux gélules d'itraconazole), la solution étant laissée en contact avec la bouche pendant quelques instants avant d'être avalée. Il est recommandé au patient de ne pas se rincer la bouche après avoir avalé et de s'abstenir de toute prise alimentaire pendant 1 heure au moins après administration. Contrairement à la forme gélule, il n'y a pas d'interaction entre la solution buvable d'itraconazole et la didanosine, l'espacement des prises n'étant donc pas nécessaire dans le cas présent. L'itraconazole, par inhibition du cytochrome P450, peut par contre diminuer le métabolisme de l'antiprotéase et rendre nécessaire une réduction posologique de l'indinavir. Bien que le traitement soit court, la surveillance hépatique du patient doit être mise en œuvre.

Cas n° 2 : candidose profonde. Un homme de 70 ans d'origine africaine, présentant des antécédents de diabète non insulino-dépendant et d'hypertension artérielle est admis en réanimation pour une péritonite sur sigmoïdite diverticulaire abcédée. L'évolution est marquée à J45 par l'apparition d'un abcès rétropéritonéal à *Candida albicans*, drainé chirurgicalement.

Il apparaît à J52 une douleur de l'hypochondre droit et une fièvre à 39 °C avec altération de l'état général. La palpation objective un plastron de l'hypochondre droit. L'échographie abdominale et le scanner montrent un aspect de cholécystite avec une vésicule biliaire distendue et à paroi épaissie.

Cette symptomatologie conduit à une intervention au cours de laquelle on découvre une cholécystite gangreneuse (forme grave de cholécystite aiguë). Une cholécystectomie chirurgicale est réalisée.

QUESTIONS

1. Quels sont les éléments permettant de préciser la cause de cette cholécystite ?

- a) Un examen anatomopathologique.
- b) Un examen microbiologique.
- c) Un bilan biologique.

L'examen anatomopathologique permet d'identifier, après coloration au PAS, des filaments mycéliens dans l'épithélium de la vésicule biliaire, ainsi que des éléments lévuriformes.

L'examen microbiologique de la bile révèle la présence de *Candida albicans*, également retrouvé dans la coproculture.

Le bilan biologique apporte les éléments suivants :

- GB 15 000/mm³;
- VS 50 mm à la 1^{re} heure ;

- sérologie HIV négative ;
- bilirubine à 50 µmol/L ;
- hémocultures stériles.

Un traitement antifongique adapté est décidé.

2. Parmi les thérapeutiques suivantes, lesquelles vous semblent adaptées ?

- a) Amphotéricine B IV.
- b) Association amphotéricine B et 5-FC.
- c) Fluconazole *per os*/IV.

Un traitement par l'amphotéricine B à la posologie de 1 mg/kg/jour est immédiatement instauré.

3. Quelles en sont les modalités d'administration et les éléments essentiels de surveillance et de prévention des effets indésirables ?

Le patient présente une fièvre et des myalgies en cours de perfusion, traitées par paracétamol et hydrocortisone. Il développe après avoir reçu 150 mg d'amphotéricine B une insuffisance rénale avec une créatininémie à 490 µmol/L (54 mg/L).

4. Quelle attitude est-il possible d'adopter ?

- a) Diminution de la posologie de l'amphotéricine B.
- b) Faire une fenêtre thérapeutique de 24 heures.
- c) Choix d'un autre antifongique.
- d) Autre alternative.

Un relais par le fluconazole à 800 mg/jour en dose de charge, suivie d'une posologie à 400 mg/jour est instauré.

5. Quelles en sont les modalités d'administration et de surveillance ? Quelle est la durée de traitement prévisible ?

RÉPONSES

1. a), b)

a) Le diagnostic histologique est suffisant pour affirmer une candidose, grâce à la mise en évidence après coloration de levures et de filaments mycéliens caractéristiques (l'examen direct doit être réalisé immédiatement après le prélèvement car les *Candida* sont très sensibles à la dessiccation).

b) Le diagnostic d'une candidose peut être obtenu idéalement par l'isolement et la culture à partir du prélèvement d'un site normalement stérile (hémoculture, organe profond, etc.). Un test de filamentation à partir d'une colonie de levure permet de confirmer l'espèce *Candida albicans*.

c) Les paramètres biologiques n'apportent aucune certitude. Des techniques de recherche d'anticorps et/ou d'antigènes circulants ont été proposées mais ne semblent pas apporter encore de fiabilité satisfaisante. L'intradermo-réaction à la candidine n'a pas de valeur pour le diagnostic d'une candidose profonde.

2. a), c)

a), c) Bien que l'amphotéricine B soit encore considérée comme l'antifongique de référence des candidoses invasives, le fluconazole est recommandé en première intention après identification de l'espèce de *Candida spp* sous réserve que la souche y soit sensible, une meilleure tolérance étant reconnue pour le fluconazole (le fluconazole est toutefois moins actif sur *Candida glabrata* et inactif sur *Candida krusei*, pour lesquels l'amphotéricine B reste le traitement de première intention).

b) L'intérêt de l'association de la 5-FC à l'amphotéricine B dans le traitement des candidoses viscérales à *Candida albicans* n'est pas clairement démontré.

Elle semble la plus justifiée dans le traitement des candidoses disséminées et surtout des cryptococcoses neuroméningées.

3. L'administration de l'amphotéricine B doit être précédée d'une dose-test de 1 mg suivie d'une surveillance du patient pendant 30 min à 2 heures, afin de détecter une éventuelle hypersensibilité.

Le solvant de reconstitution comme le soluté de perfusion ne peut être que du glucose 5 %. La durée de perfusion est longue, classiquement 8 à 10 heures, cette durée pouvant être réduite chez le patient à fonction rénale normale (4 heures).

La surveillance concerne essentiellement la fonction rénale. La néphrotoxicité se manifeste par une augmentation de la créatinine, une hypokaliémie, une hypomagnésémie et la baisse de la réserve alcaline. En conséquence, la volémie, l'ionogramme sanguin et urinaire et la créatinine sérique seront régulièrement contrôlés.

En cas de survenue de manifestations générales en cours de perfusion (fièvre, frissons, céphalées, hypotension, etc.), il est possible de mettre en place une prémédication adaptée (paracétamol, dexchlorphéniramine, hydrocortisone) à réévaluer en fonction de la tolérance du patient.

La toxicité hématologique, se manifestant généralement par une anémie tardive, justifie la surveillance de la NFS. Le risque de survenue de phlébite au point d'injection nécessite une surveillance quotidienne.

4. b), c), d)

L'apparition de cette insuffisance rénale semble avoir été favorisée par l'injection chez ce patient d'un produit de contraste pour l'examen tomодensitométrique pratiqué 24 heures avant le début du traitement antifongique.

a) La diminution de la posologie de l'amphotéricine B n'est pas souhaitable, car il peut en résulter une insuffisance d'efficacité dans le cas d'une candidose mettant en jeu le pronostic vital.

b) Cette solution est envisageable, une brève interruption thérapeutique suivie d'une reprise progressive du traitement pour atteindre la posologie efficace en 2 à 3 jours pouvant permettre la normalisation de la fonction rénale. La reprise du traitement sera accompagnée d'une hydratation optimale, d'une surveillance de la volémie, de l'ionogramme et de la créatinine.

c) L'utilisation du fluconazole est possible chez ce patient, infecté par *Candida albicans* et présentant une stabilité hémodynamique, sous réserve de sensibilité de la souche.

d) L'utilisation d'une nouvelle formulation lipidique de l'amphotéricine B, et particulièrement de l'amphotéricine B liposomale à la posologie de 3 mg/kg/jour est possible en raison de sa bonne diffusion au niveau hépatique et de sa moindre toxicité rénale. Cette utilisation est conforme à l'indication officielle d'AMM de cet antifongique : traitement des mycoses profondes à *Aspergillus* et *Candida* chez l'adulte et l'enfant ayant présenté une insuffisance rénale sous amphotéricine B ou présentant une altération préexistante de la fonction rénale. Ce médicament est toutefois beaucoup plus onéreux que l'amphotéricine B conventionnelle (en France, environ 175 euros le flacon de 50 mg contre 3 euros pour la forme conventionnelle).

5. Le schéma posologique de fluconazole sera ajusté en fonction de la clairance de la créatinine (augmentation de l'intervalle d'administration dans le cas d'une clairance inférieure à 40 mL/min). L'administration peut être réalisée par voie IV ou orale, en une perfusion ou prise *per os* quotidienne, et à la même posologie, les formes orale et IV étant bioéquivalentes.

La tolérance est généralement bonne, les troubles digestifs correspondant aux effets indésirables les plus fréquents : douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements, céphalées ne nécessitant l'interruption du traitement que dans 1 % des cas. Quelques rares anomalies hépatiques, de même que des réactions cutanées, ont été également rapportées.

Le traitement doit être poursuivi au minimum jusqu'à disparition des signes d'infection, il est préférable de le maintenir 10 à 14 jours après disparition des symptômes et signes de l'infection.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AUGEREAU L. — Onychomycoses, maîtriser les indications des traitements systémiques. Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance. CRIM Rennes, 2001, 94.

BADO F., GUEDJ A. — Les mycoses buccales. *Impact Médecin Hebdo*, 1998, 413, VII-XIII.

BASTIDES F. — Traitement des candidémies ou qui traiter ? Avec quel traitement et pour quelle durée ? *Pyrexie*, 1997, 1, 17-26.

BODEY G.P. — *Mycoses et cancer*. Édition Pfizer, 1992.

BOUREE P. — *Les mycoses*. Édition Pfizer, 1993.

CREMER G. — Les candidoses vulvo-vaginites récidivantes, physiopathologie et traitement. *Concours méd.*, 1996, 118-04, 193-198.

DAROUCHE R.O. — Oropharyngeal and oesophageal candidiasis in immuno-compromised patients. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 259-274.

- DEMANGE G. — Les antifongiques, formes orales et injectables. *Actualités Pharmaceutiques*, 1998, 368, 60-65 et 369, 63-69.
- DEMANGE G. et comité de rédaction — Candidoses et aspergilloses invasives. *Dossier du CNHIM*, 2004, XXV, 6.
- FAURE M., DRAPIER-FAURE E. — Vulvo-vaginites. *Rev. Prat.*, 1997, 47, 1655-1660.
- HULIN H., DEGUILLAUME A.M., BRETAGNE S., BÉZIE Y. — Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et des aspergilloses invasives. *J. Pharm. Clin.*, 2005, 24 (3), 125-137.
- KAUFFMAN C.A., CARVER P.L. — Antifungal drugs in the 1990's, current status and future developments. *Drugs*, 1997, 53 (4), 539-549.
- LEE Y., GOLDMAN G. — The role of azole antifungals agents for systemic antifungal therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 1997, 64 (2), 99-106.
- OSTROSKY-ZEICHNER L., OUDE LASHOF A.M.L., KULLBERG B.J., REX J.H. — Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur.J.Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2003, 22, 651-655.
- PELLOUX H., LEBEAU B., GRILLOT R. — Candidose urinaire : quand est-elle pathogène ? *Rev. Prat.*, 1998, 12, 419, 17-18.
- RICHARD D. — Mycoses invasives, jouer la carte d'alternatives plus diversifiées. *Moniteur hospitalier*, 2005, 175, 10-21.
- SFAR-SPILF-SRLF — *Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte*. Conférence de consensus, mai 2004
- TODESCHINI G. — Treatment of candidiasis : a perspective on recent advances and future challenges. *Int. J. Inf. Diseases*, 1997, 1, 538-541.
- TURKYILMAZ M., AOUN M. — Antifongiques. In : M. Schorderet *et al.*, *Pharmacologie*. Frison-Roche/Slatkine, Paris, 1998.
- VINCENT J.-L. *et al.* — Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.*, 1998, 24, 206-216.
- WALSH T.J., HIEMENZ J.W., ANAÏSSIE E. — Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Infections disease clinics of North America*, 1996, 10 (2), 365-400.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1126
Épidémiologie	1126
Physiopathologie et diagnostic	1126
Médicaments antituberculeux	1126
Classification des antituberculeux	1127
Mécanisme et spectre d'action des antituberculeux « majeurs »	1127
Relations structure-activité	1128
Pharmacocinétique	1129
Critères de choix thérapeutique	1130
La primo-infection	1130
Traitement des formes séquellaires	1130
La tuberculose « maladie »	1130
Chez le sujet porteur du virus de l'immunodéficience humaine	1130
Chez l'enfant	1131
Chez la femme enceinte et allaitante	1131
Tuberculoses à bacilles résistants et rechutes	1131
Optimisation thérapeutique	1132
Optimisation posologique	1132
Posologies et plan de prises	1132
Adaptation posologique	1132
Optimisation de l'administration	1132
Prévention de l'iatropathologie	1133
Prévention des risques majeurs	1133
Prévention des effets indésirables	1134
Conseil au patient	1135
Contagiosité	1135
Traitement antituberculeux	1135
Suivi biologique	1135
CE QU'IL FAUT RETENIR	1136
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1136
Références bibliographiques	1139

56

Traitement de la tuberculose

Chapitre révisé pour cette édition par :

Antoine Dupuis

*Praticien hospitalier,
pharmacien, CHU de Poitiers;
maître de conférences en pharmacie clinique,
faculté de pharmacie de Poitiers,
France*

Lucien Roulet

*Interne en Pharmacie,
CHU de Poitiers,
France*

Nicolas Venisse

*Praticien hospitalier,
pharmacien, CHU de Poitiers;
chargé d'enseignement,
faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Serge Bouquet†

*Praticien hospitalier,
pharmacien, CHU de Poitiers;
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Antoine Dupuis

*Praticien hospitalier,
pharmacien, CHU de Poitiers;
maître de conférences en pharmacie clinique,
faculté de pharmacie de Poitiers,
France*

GÉNÉRALITÉS

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les statistiques les plus récentes de l'organisation mondiale de la santé (OMS) montrent que toutes les secondes, dans le monde, une personne est infectée par le bacille de Koch, principale bactérie responsable de la tuberculose. Ainsi en 2005, on estime à neuf millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde avec près de deux millions de personnes qui meurent chaque année, principalement dans les pays en voie de développement. L'incidence estimée en 2004 par l'OMS est de 18, 23, 81 et 152 pour 100 000 habitants, respectivement pour l'Amérique, l'Europe, le Sud-Est Asiatique et l'Afrique.

La diminution de l'incidence de la maladie dans les pays industrialisés entre 1970 et 1980 a été suivie d'une recrudescence des cas de tuberculose entre 1991 et 1995 liée à l'épidémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mais également à la destruction progressive des systèmes sanitaires spécialisés considérés à tort comme étant d'un autre âge. Ces dernières années, l'incidence de la maladie dans les différentes régions du globe s'est stabilisée sauf en Afrique où elle continue d'augmenter parallèlement à l'épidémie de VIH.

En France la tuberculose stagne depuis quelques années avec une incidence de 10,3 cas pour 100 000 habitants en 2003. L'analyse précise des données épidémiologiques montre une fracture entre deux populations : les personnes de nationalité française ou nées en France chez qui l'incidence de la tuberculose décroît toujours, et les personnes migrantes chez qui l'incidence est 13 fois supérieure et toujours en forte progression (BEH, 2005).

Dans les pays en développement, l'inégalité d'accès aux soins pourrait expliquer que les femmes en âge de procréer soient davantage touchées par la maladie alors que dans les pays industrialisés, les hommes âgés ayant une hygiène de vie précaire et vivant dans des milieux défavorisés sont les plus exposés. En Europe, l'amélioration de la situation épidémiologique passe par une surveillance des groupes à risque tels que les personnes âgées, les sujets infectés par le VIH et les immigrants ressortissant d'un pays à haute prévalence tuberculeuse. L'émergence de nombreuses souches de *Mycobacterium Tuberculosis* résistantes aux thérapeutiques usuelles doit stimuler la recherche de nouveaux médicaments, notamment pour la prise en charge des patients ayant une infection par le VIH.

PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

La tuberculose est une maladie infectieuse d'origine bactérienne dont le diagnostic repose sur (Huchon, 1997; Lalvani, 2001; Loch, 2001) :

- des signes cliniques généraux non spécifiques (toux intempestive, fièvre prolongée, amaigrissement) ainsi que des éléments épidémiologiques particuliers (antécédents de tuberculose, âge, conditions de vie précaires, etc.) et la notion de contagé ;

- des signes radiologiques pulmonaires suggestifs, mais souvent inexistantes chez les sujets infectés par le VIH ;
- l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine permettant de mettre en évidence l'hypersensibilité tuberculinique. Jusqu'à maintenant on pensait que la dissémination de la maladie utilisait les macrophages pour coloniser d'autres organes, mais une équipe française vient de mettre en évidence le rôle de la protéine HBHA permettant l'adhésion aux pneumocytes pour expliquer les localisations extrapulmonaires ;
- le diagnostic bactériologique (Grosset, 1997) pour lequel les tests traditionnels restent encore la référence. Il est recommandé de pratiquer un examen microscopique et une culture sur tous les prélèvements à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis*. On effectuera une recherche des bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) à l'examen microscopique des expectorations, du liquide broncho-alvéolaire (LBA) et du liquide de tubage gastrique. Elle reste le moyen le plus simple et le moins onéreux pour apporter la preuve d'une tuberculose pulmonaire contagieuse, bien que sa sensibilité soit médiocre. La culture et l'antibiogramme sur milieu à l'œuf de Löwenstein-Jensen sont toujours des méthodes de référence. Les techniques bactériologiques ont évolué au cours des années quatre-vingt-dix. Ainsi, la méthode de culture en milieu liquide radiomarké (système BACTEC) permet de raccourcir le délai nécessaire à la positivité des cultures compte tenu de la lenteur de la croissance du BK.

Parmi les nouveaux outils diagnostiques, les tests d'amplification génique sont recommandés afin d'identifier rapidement les bacilles de la tuberculose dans les prélèvements respiratoires à examen microscopique positif.

La recherche moléculaire des mutations conférant la résistance à la rifampicine est recommandée en cas de suspicion de résistance ou de multirésistance.

Des tests immunologiques permettant de détecter les lymphocytes B et T répondant aux antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*, ont été développés récemment, mais ils ne sont recommandés ni dans le cadre du diagnostic de routine ni de la surveillance de la tuberculose (SPLF, 2004).

La tuberculose demeure une maladie à déclaration obligatoire donnant droit, en France, à une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale et le traitement de toutes ses formes exige la prise régulière d'une association de plusieurs antituberculeux.

MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

Les antituberculeux dits « de première intention » sont les plus efficaces et les moins toxiques : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol. Leur utilisation en association permet d'éviter l'apparition de résistances.

Les antituberculeux de « seconde intention » : aminosides (streptomycine, amikacine, kanamycine et capréomycine),

fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, moxifloxacine et lévofloxacine), rifabutine, acide para-aminosalicylique, D-cyclosérine, éthionamide, et certains macrolides (clarithromycine, azithromycine) sont utilisés après échec des dérivés de première ligne et sont considérés comme moins efficaces et/ou plus toxiques.

Récemment, le linézolide, de la famille des oxazolidinones, a été proposé dans le traitement de tuberculoses multirésistantes (Fortun, 2005).

Classification des antituberculeux

(Vidal, 2006)

► Antituberculeux de première intention

Voir tableau 56.1.

► Antituberculeux de première intention associés

Rifinah : comprimé renfermant 150 mg d'INH et 300 mg de rifampicine (2 comprimés par jour à prendre à jeun chez l'adulte).

Rifater : comprimé renfermant 50 mg d'INH, 120 mg de rifampicine et 300 mg de pyrazinamide (1 comprimé par 10 kg de poids à prendre à jeun).

Dexambutol-INH : comprimé renfermant 150 mg d'INH et 400 mg d'éthambutol (1 prise de 2 comprimés à jeun).

► Antituberculeux de deuxième intention

Voir tableau 56.2.

Mécanisme et spectre d'action des antituberculeux « majeurs »

(Martindale, 1996)

► Isoniazide (INH)

Son spectre est limité aux mycobactéries typiques et l'effet bactéricide se manifeste aux BK en phase de croissance. Son utilisation en association avec la rifampicine et le pyrazinamide évite les rechutes. Les résistances apparaissant d'emblée atteignent environ 6 %, alors que les résistances acquises imputables à une mauvaise observance atteignent 16 à 20 %.

► Rifampicine

Elle agit par inhibition de la synthèse des acides nucléiques par action sur l'ARN-polymérase. Son activité n'est pas limitée aux mycobactéries puisqu'elle s'étend également aux staphylocoques méticillino-résistants et à certaines bactéries Gram négatif. Son activité bactéricide s'adresse à toutes les populations de BK mais doit être associée à d'autres antituberculeux majeurs pour éviter l'apparition de mutants résistants.

► Pyrazinamide

Il possède la particularité d'éradiquer les *Mycobacterium tuberculosis* intramacrophagiques en milieu acide (pH < 5,5) et d'agir sur d'autres mycobactéries (*Mycobacterium bovis*) mais il est indispensable de l'associer. Son utilisation est intéressante vis-à-vis des mycobactéries résistantes à l'INH.

Tableau 56.1. Antituberculeux prescrits en première intention.

DCI	Noms commerciaux	Formes	Posologies	Statut
isoniazide (INH)	<i>Rimifon</i>	Comprimé 50 et 150 mg Ampoule 500 mg	(En 1 prise) Ad : 5 mg/kg/j Enf : 10 mg/kg/j Nour : 15 mg/kg/j Perfusion (une heure) Ad : 5 mg/kg/j Enf : 10 mg/kg/j	AMM
rifampicine	<i>Rifadine</i> <i>Rimactan</i> <i>Rifadine</i> injectable (hôpitaux)	Gélule 300 mg Suspension buvable 100 mg/mesure 600 mg/ampoule	(En 1 prise) Ad : 10 mg/kg/j Enf > 7 ans : 8-12 mg/kg/j Enf 1 mois-7 ans : 10-20 mg/kg/j Nour < 1 mois : 10 mg/kg/j 1 perfusion 3 heures dans G5/j Ad, enf, nour : 10 mg/kg/j	AMM
pyrazinamide	<i>Pirilène</i>	Comprimé 500 mg	(En 1 prise) Ad : 30 mg/kg/j (DM : 2 g) Enf : 20 mg/kg/j	AMM
éthambutol	<i>Dexambutol</i> <i>Myambutol</i>	Comprimé 250, 500 mg Comprimé sécable 400 mg Ampoule 1 000 mg	1 prise à jeun Ad : 20-25 mg/kg/j (DM : 2 g) Enf : 25-30 mg/kg/j Nour : 30-40 mg/kg/j Voies IM ou IV lente (G5) : 1 inj/j Ad : 20 mg/kg/j Enf : 25-30 mg/kg/j	AMM

G5 : soluté glucosé à 5 %. DM : dose maximale.

Tableau 56.2. Antituberculeux prescrits en deuxième intention
(d'après Dautzenberg, 1996; Alangaden, 1997; Gillespie, 2001; Lubasch, 2001; Rodriguez, 2001).

DCI	Noms commerciaux	Formes	Posologies	Statut
streptomycine	<i>Streptomycine</i>	Ampoule injectable 1 g	IM ou IV lente en 1 ou 2 inj/j Ad : 15 mg/kg/j, DM = 1 g Enf : 20-40 mg/kg, sans dépasser 30 g au total	AMM
rifabutine	<i>Ansatispine</i>	Gélule 150 mg	Multirésistant : 450-600 mg/j Prophylaxie : 300 mg/j (1 prise)	AMM
amikacine	<i>Amiklin</i>	Flacon 0,25, 0,5, 1 g	IM ou IV lente : 15 mg/kg/j	Hors AMM
capréomycine	<i>Capastat</i>	Flacon 1 g	IM ou IV lente : 15 mg/kg/j	ATU
kanamycine	<i>Kanamycine</i>	Flacon 1 g	IM ou IV lente : 15 mg/kg/j	ATU
D-cyclosérine		Comprimé 250 mg	250-500 mg ×2/j	ATU
éthionamide		Comprimé 250 mg	250-500 mg ×2/j	Pharmacie des hôpitaux
acide para-aminosalicylique	<i>PAS</i>	Comprimé 1 g	4-6 g ×2/j	Pharmacie des hôpitaux
ofloxacine	<i>Ofloset</i>	Comprimé 200 mg	300-400 mg ×2/j (ad)	Hors AMM
ciprofloxacine	<i>Ciflox</i>	Comprimé 250, 500, 750 mg	750 mg ×2/j <i>per os</i>	Hors AMM
lévofloxacine	<i>Tavanic</i>	Comprimé 500 mg	500-1 000 mg/jour	Hors AMM
moxifloxacine	<i>Izilo</i>	Comprimé 400 mg	400-800 mg/jour	Hors AMM
clarithromycine	<i>Naxy, Zéclar</i>	Comprimé 250, 500 mg	1 000 mg × 2/j	Hors AMM
azithromycine	<i>Zithromax</i>	Gélule 250 mg	1 prise à jeun 500-2 000 mg/j	Hors AMM
linézolide	<i>Zyvoxid</i>	Comprimé 600 mg	1 200 mg/j	Hors AMM

G5 : soluté glucosé à 5 %. DM : dose maximale.

► Éthambutol

C'est un tuberculostatique efficace sur les BK intra- et extracellulaires. Son activité s'expliquerait par l'inhibition de la paroi bactérienne en prévenant l'incorporation des acides mycoliques et pour l'isomère dextrogyre par l'inhibition de la spermidine. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux mais il sera associé pour éviter l'apparition de mutants résistants.

Relations structure-activité

► Isoniazide

L'INH ou isonicotinyldiazine est proche au plan structural de l'iproniazide (IMAO non spécifique), ce qui pourrait expliquer certains effets indésirables centraux (cf. chapitre 42). Cette structure est à l'origine de la lipophilie du médicament et donc du mode d'action par altération du métabolisme des protéines, des acides nucléiques, des glucides et lipides des mycobactéries.

► Rifampicine

La rifamycine SV, obtenue par fermentation à partir de *Streptomyces mediterranei*, est active vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* mais sa cinétique est défavorable, d'où

l'hémi-synthèse de la rifampicine : 3-(4 méthyl pipérazinyl-iminométhyl) rifamycine SV. Elle est caractérisée par un macrocycle (M = 823) et se présente sous forme de poudre cristalline de couleur orangée à la fois bactéricide et bactériostatique vis-à-vis des bactéries à Gram positif et des mycobactéries, y compris pour les espèces atypiques. Le mécanisme d'action s'explique par une inhibition de la synthèse de l'ARN des mycobactéries en bloquant l'ARN polymérase déjà combiné à l'ADN bactérien. La rifabutine : déoxo-3,4 [25 piro- (N-isobutyl 4 piperidiny) – 2,5 dihydro-1H imidazo] rifamycin S, possède une analogie structurale avec la rifampicine, lui conférant une activité sur les mycobactéries atypiques : *Mycobacterium kansasii*, *avium intracellulare*, *xenopi*, etc., présentes chez les immunodéprimés.

► Pyrazinamide

C'est un analogue pipéraziné du nicotinamide particulièrement efficace à un pH acide sur les mycobactéries.

► Éthambutol

Isomère dextrogyre du N, N'-bis (hydroxyméthyl-1 propyl) éthylènediamine, il inhibe la synthèse des acides nucléiques bactériens et de par sa structure, chélate certains cations bivalents indispensables à la bactérie, avec une activité à la fois sur les bacilles intra- et extracellulaires en phase de multiplication.

► Antituberculeux de seconde intention

Aminosides (streptomycine, kanamycine, amikacine, capréomycine). — Ils agissent par fixation sur la sous-unité 30 S du ribosome bactérien conduisant à la formation d'un « peptide non-sens » létale pour certains BK résistants. La capréomycine serait moins néphrotoxique.

D-cyclosérine. — La D-cyclosérine ou isoxazolidinone agit par inhibition compétitive de la D-alanine synthétase indispensable à la formation du mucopeptide de paroi.

PAS. — C'est l'acide para-aminosalicylique qui possède tous les inconvénients des salicylés.

Fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine). — Elles agissent par inhibition de la sous-unité A de l'ADN gyrase et bloquent ainsi le processus d'enroulement nécessaire à la réplication de l'ADN bactérien. Le noyau pipéraziné diméthylé en 7 explique en partie l'absence de fixation de la sparfloxacine sur le cytochrome P-450 et consécutivement d'interaction métabolique. Les fluoroquinolones ne sont pas toutes équivalentes. La ciprofloxacine est la moins efficace, la moxifloxacine présente la CMI la plus basse suivie de la lévofloxacine et de l'ofloxacine.

Macrolides. — La clarithromycine et l'azithromycine (azalide) possèdent une structure « macrolide », favorable au passage à travers la paroi des mycobactéries et à une accumulation dans les macrophages et les polynucléaires. Ils agissent par liaison réversible sur la sous-unité 50 S du ribosome bactérien. Ils ne semblent pas efficaces sur le BK.

Pharmacocinétique

(Choudhri, 1997 ; Israïli, 1987 ; Vidal, 2006)

► Isoniazide

Il est caractérisé par :

- une bonne résorption gastro-intestinale à condition de prendre le médicament à jeun ;
- une excellente diffusion dans tous les tissus vascularisés de l'organisme (macrophages, liquide pleural, caséum), le LCR et une faible liaison protéique (15 %) ;
- une inactivation hépatique par les acétylases en monoacétyl INH, qui obéit à un polymorphisme génétique conduisant à une répartition bimodale de la population : les acétylateurs lents (AL) (*homozygotes pour l'allèle récessif*) (40 % chez les sujets d'origine caucasienne avec une demi-vie d'élimination d'environ 3 heures) ou les acétylateurs rapides (AR) (60 % des Caucasiens avec une demi-vie d'élimination d'environ 1,5 heure). Les sujets AL seraient davantage exposés aux effets délétères neurologiques. L'hydrolyse de l'acétyl-INH conduit à des mono- et diacétyl hydrazines favorisant la formation de radicaux libres hépatotoxiques ;
- l'élimination rénale qui est prédominante à la fois pour l'INH et ses métabolites.

La détermination de l'indice d'acétylation s'effectue en pratique par un dosage sérique 3 heures après la prise

d'une dose de 5 mg/kg (300 mg le plus souvent) chez l'adulte et l'on adapte la posologie pour obtenir un taux à la troisième heure compris dans la fourchette thérapeutique (1 à 2 mg/L).

► Rifampicine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine se résument par :

- une bonne absorption digestive à condition de prendre le médicament à jeun ;
- une bonne diffusion dans les tissus, les fluides biologiques (LCR : 10-20 %) et le lait et une importante fixation aux protéines circulantes (90 %) ;
- l'existence d'un métabolisme de premier passage hépatique (aboutissant à la 25 désacétyl-rifampicine, la 3-formyl-rifamycine SV et la 3-formyl-2-désacétyl-rifampicine) et de recyclages entéro-hépatiques, expliquant en partie une stabilisation de la demi-vie d'élimination (environ 3 heures) après 3 semaines ;
- une élimination principalement fécale (environ 70 %, sous forme de métabolites) et urinaire (environ 20 %, sous forme de rifampicine) et faiblement par voie lacrymale à l'origine d'une coloration rouge des urines et des larmes.

► Pyrazinamide

Les données pharmacocinétiques se caractérisent par :

- une résorption rapide (T_{max} d'environ 2 heures) et totale ;
- une bonne diffusion pulmonaire, macrophagique et méningée (surtout lors d'infection des méninges) ;
- une biotransformation hépatique en acide pyrazinoïque (également actif *in vitro*) et l'acide 5-OH pyrazinoïque (inactif) qui s'oppose à la sécrétion tubulaire d'acide urique ;
- une excrétion rénale (sous forme de métabolites) et une demi-vie d'élimination d'environ 10 heures.

► Éthambutol

Il est caractérisé par :

- une résorption rapide, importante (environ 80 %) et variable ;
- une diffusion intraérythrocytaire (constituant une « forme de réserve »), pulmonaire (5 fois les concentrations sériques) et dans le LCR (50 % des concentrations sériques) ;
- une élimination rénale sous forme inchangée d'où une adaptation posologique à la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénal.

► Antituberculeux de seconde intention

Aminosides (streptomycine, kanamycine, amikacine, capréomycine). — Ils sont éliminés sous forme inchangée par voie rénale, d'où la nécessité absolue d'un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal. Ils peuvent être administrés par voie parentérale IM dans la mesure où leur biodisponibilité excède 80 %.

Fluoroquinolones. — L'ofloxacine et la lévofloxacine sont essentiellement éliminées par voie rénale sous forme inchangée, justifiant une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal et la personne âgée. La ciprofloxacine et la moxifloxacine ont une élimination mixte ne nécessitant pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

Éthionamide. — Il s'élimine par voie métabolique et le PAS essentiellement par voie rénale sous forme acétylée.

D-cyclosérine. — Elle est correctement résorbée au niveau intestinal et éliminée à 65 % sous forme inchangée par voie rénale.

Macrolides. — Ils sont réputés pour leur excellente diffusion tissulaire. La clarithromycine possède une biodisponibilité moyenne, diminuée par l'alimentation. Elle est métabolisée en 14 hydroxy-clarithromycine active. L'azithromycine est caractérisée par une excellente diffusion intramacrophagique et tissulaire expliquant la très longue demi-vie de déplétion tissulaire (2 à 4 jours). L'élimination des macrolides est majoritairement biliaire.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Les antituberculeux de première intention sont toujours utilisés en association dans les formes primitives d'infection. Le recours aux dérivés de deuxième intention est indispensable lors d'apparition de résistance et de récurrences ainsi que chez les malades sidéens souvent infectés par des mycobactéries atypiques.

En absence de couverture sociale, il est préférable de suivre le malade en dispensaire (Assistante sociale) et, en cas de rechute, une « enquête médicale » est effectuée pour comprendre ses causes. Lorsque la tuberculose est bacillifère, l'isolement en milieu hospitalier pendant la phase de contagiosité (3 semaines) est indispensable et la levée de l'isolement est réalisée après amélioration clinique, apyrexie et négativation à l'examen direct (Jouveshomme, 1997 ; Stover, 2000 ; Bothamley, 2001 ; Rodriguez, 2001 ; SPLF, 2004).

LA PRIMO-INFECTION

Elle est caractérisée par un virage des réactions cutanées à la tuberculine chez des personnes non vaccinées par le BCG en l'absence de tuberculose évolutive (absence de signes généraux et radiologiques pulmonaires). La chimioprophylaxie est une mesure individuelle particulièrement justifiée chez les jeunes enfants, les adolescents et les immunodéprimés. Chez les immunocompétents, l'instauration d'une chimioprophylaxie par INH (5 mg/kg/j) pendant 6 mois, diminue l'incidence de la maladie de 50 %. L'association INH + rifampicine pendant 3 mois est efficace, mais dans tous les cas il faut s'assurer de l'absence de tuberculose évolutive.

TRAITEMENT DES FORMES SÉQUELLAIRES

Il justifie l'utilisation d'INH chez un sujet qui doit séjourner dans une institution ou devenir immunodéprimé. Un traitement antituberculeux complet se discute chez les sujets devant recevoir une greffe d'organe ou un traitement immunosuppresseur « lourd ».

LA TUBERCULOSE « MALADIE »

Le traitement initial standard dans le monde fait appel d'emblée à une trithérapie constituée de l'association : INH (5 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) + pyrazinamide (20-30 mg/kg/j).

L'éthambutol n'ajoute rien à la trithérapie en cas de souche multisensible. En revanche, une quadrithérapie initiale est recommandée en cas de tuberculose étendue et chez les sujets venant de régions à forte prévalence de résistance. De même, l'adjonction d'éthambutol (15-20 mg/kg) se justifie lors de l'apparition de mutants résistants à l'isoniazide.

En France, la Société de pneumologie de langue française recommande le traitement quotidien en deux phases : la quadrithérapie INH + rifampicine + pyrazinamide + éthambutol pendant 2 mois, puis une bithérapie INH + rifampicine pendant 4 mois. Le passage en deuxième phase ne se fait qu'après analyse des résultats de la première phase.

L'administration de plusieurs antituberculeux par **voie orale**, s'effectue en **une seule prise quotidienne à jeun** pour éviter l'oubli et une diminution de leur absorption gastro-intestinale.

L'utilisation des formes combinées permet une administration simplifiée favorable à une meilleure observance :

– INH + rifampicine + pyrazinamide = *Rifater* à raison d'un comprimé/10 kg/j pendant 2 mois

et

– INH + rifampicine = *Rifinah* : 2 comprimés/j pendant 4 mois.

Chez les malades ne respectant pas une bonne observance, le contrôle des prises orales peut être fait par une tierce personne ou, lorsque cela est possible, les formes parentérales sont injectées par une infirmière en dispensaire une à deux fois par semaine. Dans ces situations, la durée du traitement sera prolongée à 12 voire 18 mois.

La durée du traitement de la tuberculose à localisation extrapulmonaire est *a priori* identique à celle de la tuberculose pulmonaire. Cependant, au cours d'une tuberculose grave osseuse ou neuroméningée, la durée du traitement est prolongée à 9 mois voire un an.

CHEZ LE SUJET PORTEUR DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Chez ces patients le traitement prophylactique par l'INH diminue le risque de tuberculose dès la première année. De plus, Il existe un risque accru de tuberculose essentiellement imputable à *Mycobacterium avium*. D'une manière

générale, les règles de traitement précédemment énoncées restent identiques, d'autant que les antituberculeux de 1^{re} ligne ont le même comportement pharmacocinétique. La forme pulmonaire ou monoganglionnaire sera traitée 6 mois, voire 9 mois s'il existe une immunodépression profonde ou si les modalités d'administration habituelle n'ont pas été respectées ; une durée de traitement de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, pluriganglionnaires ou neuroméningées ; la durée recommandée de traitement des tuberculoses multirésistantes est de 12 à 18 mois après la négativation bactériologique. Chez le patient VIH+, il existe par ailleurs une augmentation du risque d'allergie aux antituberculeux classiques (fièvre médicamenteuse, éruptions cutanées, cytolysé hépatique). Il faut également prendre en compte l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine sur les antirétroviraux inhibiteurs de protéases (saquinavir, nelfinavir, indinavir) et sur les inhibiteurs non nucléosidiques (possibilité d'associer rifampicine et éfavirenz), mais la rifabutine et les nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine) sont actifs sur les mycobactéries atypiques. Le recours à une trithérapie d'analogues nucléosidiques est une alternative qui permet de ne pas être confronté à ces interactions et de simplifier la thérapie globale du patient (elle justifie toute fois une surveillance virologique rapprochée).

Le traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* repose sur l'association de clarithromycine (1 à 1,5 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j). Le traitement d'attaque est prolongé 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire. En cas d'échec clinique, il est recommandé de poursuivre la clarithromycine, la rifabutine et d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j). Les fluoroquinolones et en particulier la moxifloxacine ont une bonne activité *in vitro* mais n'ont pas été évaluées en clinique. Le traitement d'entretien repose quant à lui sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). L'azithromycine (600 mg/j) est une alternative à la clarithromycine qui présente l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec les IP ou les INN. Ce traitement doit être prolongé à vie en l'absence de restauration immunitaire et pour une durée totale de 12 mois minimum si un traitement par HAART est débuté. Il faut noter que l'effet inducteur enzymatique de la rifabutine est moins marqué que celui de la rifampicine (Karak, 1995 ; Brandissou, 1996 ; Delfraissy, 2004).

CHEZ L'ENFANT

Il y a une plus grande fréquence des méningites tuberculeuses et des formes miliaires pulmonaires conduisant rapidement à une détresse respiratoire. Dans cette situation, le tubage gastrique est très précieux pour le diagnostic.

Entre 5 ans et 15 ans la quadrithérapie standard est recommandée.

Chez le plus jeune, la trithérapie [INH : 10 à 18 mg/kg/j + pyrazinamide : 20 à 40 mg/kg/j + rifampicine en suspension buvable : 10-20 mg/kg, (qui contient 1 g de sucre/mesurette ainsi que des sulfites)] est utilisée d'emblée pendant 2 mois, puis le traitement est poursuivi

pendant 4 mois avec deux antibiotiques majeurs (INH + rifampicine). Des adaptations du traitement sont plus fréquentes à ces âges.

L'éthambutol n'est pas utilisé chez le jeune enfant car il est difficile de surveiller la vision des couleurs. Cependant, dans les formes miliaires et les méningites, l'éthambutol ou l'amikacine sont en général associés aux trois antituberculeux majeurs pendant 2 mois, puis l'association [INH + rifampicine] est prolongée pendant 10 mois. L'utilisation des potentiels évoqués visuels permet dans ces cas de détecter un trouble de la vision induit par l'éthambutol.

CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE

La survenue de nausées, fréquentes pendant la grossesse, doit immédiatement faire suspecter une toxicité, de même que des signes cutanés. Cinquante ans d'utilisation mondiale des antibiotiques ont démontré l'absence de tératogénicité chez l'homme de l'isoniazide, de la rifampicine et de l'éthambutol alors que la rifampicine est tératogène chez le rat, la souris et le lapin. Le pyrazinamide est évité faute de données sur son pouvoir tératogène mais il n'y a pas de restriction de prescription des autres antituberculeux de 1^{re} intention et le traitement sera poursuivi pendant neuf mois. Une supplémentation en vitamine B6 à dose suffisante de 25 mg/j est recommandée en fin de grossesse pour prévenir les neuropathies dues à l'isoniazide. L'apport de vitamine K1 dans les dernières semaines de grossesse est nécessaire pour prévenir les hémorragies maternelles et sera également administré à l'enfant dans les premières semaines de vie. Parmi les antibiotiques de deuxième ligne utilisés dans les cas particuliers de tuberculoses multirésistantes, outre les aminosides déjà conseillés chez la femme enceinte, les thioamides sont considérés comme potentiellement tératogènes. Les données sur la sécurité sont insuffisantes pour les quinolones, la cyclosérine et le PAS. Ces molécules seront utilisées seulement en l'absence d'autre alternative et sur confirmation de leur efficacité sur l'antibiogramme.

L'allaitement est possible chez la mère traitée même si les antibiotiques passent dans le lait maternel. En revanche, les faibles doses retrouvées dans le lait maternel ne permettent pas de traiter le nourrisson de cette manière s'il est infecté lui-même (Anderson, 1997).

TUBERCULOSES À BACILLES RÉSISTANTS ET RECHUTES

La rechute est suspectée (chez un patient qui a terminé son traitement et dont les cultures de crachats de fin de traitement étaient négatives), devenant une détérioration clinique et radiologique compatible avec une tuberculose évolutive. Il est fondamental de réaliser les prélèvements microbiologiques pour confirmer la rechute et réaliser un nouvel antibiogramme sur une souche récemment isolée. Si le traitement préalable a été bien conduit pour une tuberculose à bacilles sensibles, la reprise d'une quadrithérapie standard peut être raisonnablement proposée jusqu'au retour de

l'antibiogramme. S'il existe une forte suspicion de résistance, le malade sera pris en charge comme une tuberculose à bacilles résistants et devra recevoir au moins trois antituberculeux actifs sur le bacille en cause durant la phase initiale.

Après un premier traitement écourté, mal suivi ou mal prescrit, les bacilles deviennent résistants à plusieurs antituberculeux de première intention. La multirésistance concerne par définition les bacilles associant au moins une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. Le risque de multirésistance augmente après plusieurs traitements et surtout chez des malades provenant de pays à forte prévalence de résistance d'autant plus que les sujets sont porteurs du VIH. Le traitement est adapté à la sensibilité des bacilles, l'hospitalisation est indispensable et l'isolement est nécessaire pendant la période bacillifère (10 à 15 jours). Dans ces situations, le médecin a recours à des antituberculeux de deuxième intention. L'idéal est un protocole comportant quatre à six médicaments pour lesquels l'antibiogramme montre une sensibilité, avec au moins trois médicaments que le patient n'a jamais reçus auparavant et auxquels le germe en cause est sensible *in vitro*. L'un de ces médicaments devrait être un aminoside. On peut classer les antituberculeux à utiliser en cas de multirésistance en fonction de leur efficacité et de leur toxicité dans l'ordre suivant :

- pyrazinamide ;
- éthambutol ;
- quinolone (moxifloxacine) ;
- aminoside (streptomycine ou amikacine) ou capréomycine ;
- éthionamide ;
- cyclosérine ;
- PAS.

Les nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine) sont actifs sur les mycobactéries atypiques mais ne sont pas actifs sur le BK chez l'homme.

Malgré les efforts de l'OMS et des organisations caritatives, de nombreux pays vivant sous le seuil de pauvreté ne peuvent utiliser les antituberculeux majeurs en première intention.

Ceci constitue une des causes majeures des tuberculoses récidivantes diagnostiquées chez les sujets en provenance de ces pays (Karak, 1995).

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

(Dautzenberg, 1996 ; Martindale, 1996 ; Jouvesshomme, 1997 ; Vidal, 2006)

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plan de prises

Le traitement antituberculeux de première intention utilise une association : INH (5 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) + pyrazinamide (20-30 mg/kg/j) + étham-

butol (15-20 mg/kg/j). Cette quadrithérapie utilisée pendant 2 mois est suivie d'une bithérapie : INH + rifampicine aux mêmes posologies, pendant 4 mois.

Lors de l'apparition d'une résistance, il faut conserver au moins trois antituberculeux actifs. C'est la résistance à l'INH qui est la plus fréquemment rencontrée et souvent associée à une résistance à la streptomycine. Dans cette situation, la triade thérapeutique constituée de : rifampicine + éthambutol + pyrazinamide est utilisée pendant 2 mois puis l'association : rifampicine + pyrazinamide est poursuivie pendant 7 mois.

L'administration de plusieurs antituberculeux par voie orale, s'effectue en une seule prise quotidienne à jeun pour éviter une diminution de leur absorption gastro-intestinale. L'assurance d'une bonne observance des associations antituberculeuses comportant de la rifampicine, s'effectue sur la coloration rouge des urines et par le contrôle des prises par une tierce personne ou par une prise hebdomadaire contrôlée dans un dispensaire, chez les malades non observants.

Adaptation posologique

Un ajustement posologique est nécessaire :

- pour l'isoniazide, chez les malades typés « acétyleurs lents » ou/et insuffisants hépatiques. Les taux sériques thérapeutiques obtenus à la 3^e heure après la prise doivent être compris entre 1 et 2 mg/L et la posologie est souvent réduite à 3 ou 4 mg/kg/j ;
- chez l'insuffisant rénal lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, la détermination de la rifampicinémie peut se justifier au 3^e jour et les prises de rifampicine sont espacées. Les posologies d'éthambutol sont adaptées selon les valeurs de la clairance de la créatinine : (entre 70 et 30 mL/min : 15 mg/kg/24 heures, au-dessous de 30 mL/min : 10 mg/kg/24 heures) et les doses quotidiennes d'INH réduites à 3 ou 4 mg/kg (Limosin, 2004) ;
- chez le dialysé, les dialysances de la rifampicine et de l'INH sont respectivement égales à 0 et 73 %. Ainsi, les antituberculeux sont toujours administrés au moins 6 heures avant la dialyse et les posologies sont de 10, 3 et 15 mg/kg/j respectivement pour la rifampicine, l'INH et le pyrazinamide.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Les antituberculeux de « première intention » sont administrés simultanément en une prise orale quotidienne, à jeun (1 heure avant les repas ou 2 heures après) et à l'aide d'un verre d'eau à distance de toute prise de « pansement gastrique ». Dans de rares cas, certains malades en état de « rechute » justifiant des traitements prolongés en raison de mauvaise observance ou de conditions de vie précaires, peuvent recevoir leur traitement une fois par semaine en dispensaire. Pour éviter que le malade n'ait à avaler une multitude de comprimés différents, l'industrie pharmaceutique a préparé des associations au sein du même

comprimé : INH + rifampicine + pyrazinamide = *Rifater* et INH + rifampicine = *Rifinah*.

La forme suspension buvable de rifampicine = *Rimactan* est utilisé chez l'enfant ou l'adulte chaque fois que le malade aura du mal à déglutir la forme gélule.

La voie injectable de rifampicine = *Rifadine* lyophilisée 600 mg, utilisée en perfusion IV lente, après solubilisation dans du glucosé à 5 % (G5), est réservée à l'usage hospitalier. Ce soluté est injecté en perfusion continue dans un délai au maximum de 4 heures à compter de sa reconstitution. Si la nécessité d'associer d'autres médicaments par voie parentérale se fait ressentir, ceux-ci seront injectés séparément.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications (ne résultant pas d'interaction pharmacocinétique)

Toute hypersensibilité connue à l'INH, la rifampicine, l'éthambutol, risque de déclencher des réactions immunes lors de tout nouveau contact et en particulier des réactions de type 1 avec hypersensibilité immédiate (urticaire, asthme, choc anaphylactique) et des réactions de type 2 avec activation du complément plus particulièrement décrite avec la rifampicine.

Le pouvoir inducteur enzymatique de la rifampicine contre-indique son utilisation chez les malades ayant des antécédents de porphyrie (Igual, 1982). Le pyrazinamide est contre-indiqué dans l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance rénale (dans ce cas si l'utilisation est indispensable, elle se fera en milieu spécialisé), la porphyrie, la grossesse et l'allaitement.

Une névrite optique contre-indique l'utilisation de l'éthambutol. De plus, les diabétiques et alcooliques sont davantage prédisposés aux accidents oculaires (Crombie, 1981). L'association INH + disulfirame (*Espéral*) conduit à des troubles du comportement et de la coordination motrice.

Les aminosides (streptomycine, capréomycine, kanamycine, amikacine) sont contre-indiqués chez les malades allergiques à ces médicaments ou ayant préalablement une diminution de l'acuité auditive ou des troubles de l'équilibre, une insuffisance rénale sévère.

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 15 ans (risques de blocage potentiel des cartilages de conjugaison des grosses articulations) et les personnes ayant des antécédents de tendinopathies (rupture du tendon d'Achille), ainsi que chez les malades ayant eu une hypersensibilité aux fluoroquinolones, chez les épileptiques ou ceux souffrant de déficit en Glucose-6 phosphate deshydrogénase (Damase-Michel, 1998).

Le PAS est contre-indiqué dans les mêmes situations que les salicylés.

L'azithromycine et la clarithromycine sont contre-indiquées en cas d'allergie préexistante à un macrolide.

► Associations médicamenteuses à éviter

Le pouvoir inducteur de la rifampicine conduit à une contre-indication relative avec les contraceptifs œstroprogestatifs dans la mesure où elle inactive ces derniers. Si la contraception orale est indispensable, le recours à une pilule « macro-dosée » est utilisé dans certaines situations.

Chez les hyperuricémiques, le principal métabolite du pyrazinamide exerce un effet inhibiteur sur l'excrétion de l'acide urique, conduisant à des hyperuricémies.

L'association didanosine (ddI) + rifampicine est susceptible d'entraîner des désordres cardiaques parfois mortels.

Les macrolides (azithromycine et clarithromycine) ne devront jamais être associés à des vasoconstricteurs à base d'ergot de seigle (troubles vasomoteurs graves des extrémités) et avec le cisapride (troubles du rythme sévères à type de torsades de pointes).

L'association de carbamazépine + INH est déconseillée car elle expose à l'accumulation de l'antiépileptique, synonyme de surdosage (incoordination motrice, nystagmus, sédation).

► Interactions médicamenteuses à surveiller

• Rifampicine + médicaments métabolisés dans le foie

Le pouvoir inducteur de la rifampicine sur les enzymes hépatiques réduit les concentrations plasmatiques et de ce fait, réduit les effets thérapeutiques de médicaments biotransformés au niveau du foie : antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem, nifédipine), certains β -bloquants (alprénolol, métoprolol, propranolol), antiarythmiques de la classe I_a de Vaughan-Williams (disopyramide, quinidines), anticoagulants oraux, antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), gluco- et minéralocorticoïdes, digitaline, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, isoniazide (formation de métabolites hépatotoxiques), méthadone, phénytoïne, terbinafine, théophylline, tolbutamide, antirétroviraux (zidovudine [AZT], inhibiteurs de protéase [lopinavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, etc.] et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [éfavirenz, névirapine]) et médicaments anesthésiques.

• Isoniazide

Les associations à utiliser avec précautions sont : les corticoïdes, la griséofulvine, la phénytoïne et les médicaments hépatotoxiques. Avec le kétoconazole, un intervalle de 12 heures entre les prises orales est justifié et les topiques gastro-intestinaux sont associés à condition de respecter un intervalle de 2 heures entre les prises.

• Éthambutol

Les médicaments à potentiel de toxicité oculaire sont utilisés avec précaution (INH, disulfirame, quinine, antipaludéens de synthèse, phénicolés et phénothiazines).

• Pyrazinamide

L'association avec l'éthionamide ou l'INH et tout médicament réputé hépatotoxique, accroît le risque d'hépatotoxicité d'où une surveillance accrue du taux des transaminases.

Prévention des effets indésirables

► Pour la rifampicine

Troubles gastro-intestinaux. — Des intolérances gastro-intestinales marquées par une anorexie, des nausées et vomissements, ballonnements, diarrhées peuvent apparaître.

QUE FAIRE ? Il faut rassurer le malade et le persuader de poursuivre la prescription car ces symptômes ne persistent pas. Il faut éviter la prise simultanée de pansements gastriques qui réduiraient considérablement la résorption de la rifampicine.

Réactions cutanées. — Elles peuvent être modérées et caractérisées par des « flushs » et parfois des démangeaisons ou plus graves sous forme de réactions d'hypersensibilité sérieuse.

QUE FAIRE ? La prise d'antihistaminiques anti-H1 peut suffire en cas de réactions bénignes. Les réactions d'hypersensibilité cutanée plus sérieuses sont beaucoup plus rares et nécessitent d'arrêter la prise du médicament.

Troubles hépatiques. — L'hépatite grave est rarissime si la dose quotidienne ne dépasse pas 600 mg. L'ictère hépato-biliaire est toujours précédé par des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et confirmé par l'augmentation nette des transaminases, de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alcalines avec une prédisposition chez le sujet âgé et le nourrisson (*déficit en protéine de transport*), l'alcoolisme et la dénutrition.

QUE FAIRE ? La surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en association avec l'INH) doit conduire à la détermination fréquente des taux de transaminases. L'insuffisance hépatique nécessite dans un premier temps de réduire la posologie de rifampicine à 5 mg/kg/j. En cas d'ictère hépato-biliaire, les symptômes sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles hématologiques. — Une toxicité hématologique peut se traduire par une thrombocytopénie susceptible de déclencher un purpura, une éosinophilie, une leucopénie.

QUE FAIRE ? La surveillance de la NFS prévient tout risque de thrombocytopénie. La surveillance de la créatininémie permet d'adapter la posologie au degré d'insuffisance rénale.

Coloration. — La rifampicine colore les urines, les crachats, les selles et les larmes et, de façon permanente, les lentilles de contact.

► Pour l'INH

Troubles digestifs. — Les nausées, les vomissements, les douleurs épigastriques et l'anorexie demeurent bénins.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de rassurer le malade.

Douleurs. — Des douleurs de type : myalgies, arthralgies sont possibles.

QUE FAIRE ? Il convient de rassurer le patient sur le caractère transitoire de ces douleurs.

Effets neurotoxiques. — Ils sont marqués par une neuropathie périphérique annoncée par des paresthésies distales, souvent imputables à des facteurs prédisposants (faible acétylation, dénutrition, alcoolisme), des troubles psychiques à type d'excitation, d'euphorie, d'insomnie, des atrophies optiques, voire de convulsions, d'accès maniaques ou dépressifs, chez les malades prédisposés, et très rarement de syndromes rhumatoïdes et d'algodystrophies (syndrome épaule-main).

QUE FAIRE ? La prévention de ces effets exige une diminution posologique chez les acétylateurs lents et les malades prédisposés et l'administration de complexe vitaminique B.

Troubles hépatiques. — L'hépatite aiguë est rare mais une hépatotoxicité peut se traduire par l'élévation de la transaminasémie et son risque est accru par l'association à la rifampicine s'expliquant par un mécanisme d'induction enzymatique.

QUE FAIRE ? La prévention passe essentiellement par une surveillance étroite des paramètres biologiques hépatiques et l'ajustement posologique, voire l'arrêt de l'INH lorsque la transaminasémie excède 6 fois la normale.

Allergie. — Les réactions d'hypersensibilité (rares) se manifestent par une fièvre, des éruptions cutanées, une éosinophilie, une acné.

QUE FAIRE ? Elle peut nécessiter l'arrêt du traitement et le remplacement par un autre antituberculeux.

► Pour l'éthambutol

Toxicité oculaire. — Les personnes prédisposées possèdent souvent des lésions oculaires antérieures, un diabète, des habitudes alcool-tabagiques ou reçoivent un antabuse (disulfirame), des AINS et antipaludéens de synthèse.

QUE FAIRE ? Pour prévenir la toxicité oculaire du médicament, sa prescription est toujours précédée d'un examen ophtalmologique comportant l'étude de l'acuité visuelle, la mesure du champ visuel, la vision des couleurs et le fond d'œil. Un second examen est effectué après 3 semaines de traitement, puis au deuxième mois et tous les deux mois par la suite. L'insuffisance rénale conduit à un surdosage souvent à l'origine de ce problème, d'où la nécessité d'adapter d'emblée, puis régulièrement la posologie à l'état de la fonction rénale.

► Pour le pyrazinamide

Troubles digestifs. — Ce sont des nausées, vomissements et diarrhées fréquentes (3 à 9 %).

QUE FAIRE ? Ils sont en général transitoires et bénins et ne justifient pas l'arrêt du traitement.

Toxicité hépatique. — Elle peut se limiter à une simple élévation des transaminases lors d'une hépatite biologique

asymptomatique et dans quelques rares cas, se traduire par une hépatite sévère, le plus souvent au cours des associations : INH + pyrazinamide.

QUE FAIRE ? Les signes digestifs, d'asthénie ou de fièvre constituent des alertes justifiant un bilan hépatique associé à la détermination du taux de prothrombine. La surveillance biologique des fonctions hépatiques comporte généralement un dosage de transaminases (ALAT) chaque semaine au cours des 2 mois de traitement avec le *Pirilène*. Le traitement est arrêté en cas d'hépatite sévère et lorsque les transaminases dépassent trois fois les valeurs normales.

Hyperuricémies. — Une hyperuricémie peut être due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire d'acide urique. Elle est fréquente et nécessite une détection précoce et régulière.

QUE FAIRE ? Dans certaines situations, elle constitue la preuve d'une bonne observance mais lorsqu'elle excède 110 mg/L (655 µmol/L) et que le malade se plaint d'arthralgies, un traitement correcteur n'utilisant pas les inhibiteurs de la xanthine oxydase est envisagé.

Arthralgies. — Elles sont observées chez environ 1 % des malades.

QUE FAIRE ? Leur persistance malgré un traitement symptomatique, doit conduire à l'arrêt du traitement.

► Pour les aminosides, les fluoroquinolones, les macrolides

Se reporter au chapitre 44 « Généralités sur les antibiotiques ».

CONSEIL AU PATIENT

Contagiosité

Elle est réduite à la période d'hospitalisation initiale, elle disparaît simultanément à la disparition des « crachats », à la reprise de l'appétit et à la prise de poids.

Traitement antituberculeux

Bien conduit, il exige une prise quotidienne pendant plusieurs mois et à jeun de l'ensemble des antibiotiques en respectant les doses prescrites. En cas de difficultés pour avaler l'ensemble des antituberculeux, il existe des formes associant plusieurs antituberculeux (*Rifater*, *Rifinah*).

Suivi biologique

Le respect strict des consultations médicales, examens biologiques et radiologiques pulmonaires, conditionne la réussite du traitement.

Des prélèvements sanguins peuvent être effectués (3 heures après la prise de *Rimifon*) afin de modifier la dose quotidienne du médicament et améliorer son efficacité tout en diminuant la probabilité d'apparition d'effets indésirables. La même démarche peut être utilisée pour la *Rifadine*, mais dans ce cas, le prélèvement sanguin est effectué avant la prise du médicament.

Le bilan des consultations et examens indispensables d'un traitement standard peut être résumé dans le tableau 56.3.

Tableau 56.3. Suivi biologique et clinique dans le traitement antituberculeux.

Jour (J) Mois (M)	Initial (J0)	J10-15	J30	M2	M4	M6	M9	M12-18
Consultations	Examen	Examen	Examen	Examen	Examen	Examen	Examen	Examen
Bactériologie	Examen			Examen		Si expectorations		
Radiologies du thorax	Examen	Examen	Examen	Si expectorations	Examen	Examen	Examen	Examen
Transaminases	Examen	Examen	Examen	Examen				
Uricémie	Examen			Si anomalie				
Examen ophtalmologique	Éthambutol	Éthambutol	Éthambutol	Éthambutol				
Créatininémie	Examen							

CE QU'IL FAUT RETENIR

Tuberculose

C'est une maladie infectieuse imputable aux mycobactéries dont l'incidence s'est stabilisée ces dernières années sauf sur le continent africain où son évolution suit celle de l'infection à VIH. Sa prévalence est plus importante chez les malades infectés par le VIH et ceux qui vivent dans des conditions précaires. Les bacilles tuberculeux se localisent essentiellement au niveau pulmonaire (*Mycobacterium tuberculosis*) dans l'affection classique et au niveau extrapulmonaire pour *Mycobacterium avium* (sidéens). Son diagnostic repose toujours la mise en évidence de BAAR à l'examen direct et/ou la positivité des cultures. Les techniques moléculaires sont appréciables pour détecter rapidement les résistances.

Stratégie thérapeutique

Les médicaments se subdivisent en :

- **antituberculeux de première intention** : rifampicine (*Rifadine*), isoniazide (*Rimifon*), pyrazinamide (*Pirilène*), éthambutol (*Myambutol*) sont toujours utilisés en association, selon le schéma suivant recommandé en France : quadrithérapie pendant 2 mois : INH + rifampicine + pyrazinamide + éthambutol, suivie de deux antituberculeux majeurs les 4 mois suivants : INH + rifampicine ;
- **antituberculeux de deuxième intention** (moins actifs et parfois plus toxiques) : aminosides (amikacine, kanamycine, streptomycine, capréomycine), PAS, éthionamide, macrolides (clarithromycine, azithromycine), fluoroquinolones (moxifloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine). Ils sont utilisés après échec des traitements par les dérivés majeurs sur des périodes plus longues.

Critères de choix

Les antituberculeux de première intention s'utilisent souvent *per os* pendant 6 mois. Les dérivés de deuxième intention s'utilisent après échec, rechute ou intolérances vis-à-vis du traitement de première intention.

Optimisation thérapeutique

Nécessité d'une prise orale à jeun quotidienne et régulière : INH : 5 mg/kg/j, rifampicine : 10 mg/kg/j, pyrazinamide : 20 mg/kg/j, éthambutol : 25 mg/kg/j. Amélioration du confort par l'utilisation des formes combinées : *Rifater* (INH + rifampicine + pyrazinamide) et *Rifinah* (INH + rifampicine). Les formes injectables sont utilisées à l'hôpital. Les posologies sont adaptées à la tolérance hépatique pour (INH, rifampicine, pyrazinamide), au métabolisme des urates (pyrazinamide), aux fonctions rénale et oculaire (éthambutol). Se méfier de l'effet inducteur de la rifampicine et la rifabutine, sur le métabolisme de nombreux médicaments.

Prévention de l'iatropathologie

- Contre-indications absolues des antituberculeux de première intention : hypersensibilités préexistantes, insuffisance hépatique sévère (rifampicine, pyrazinamide), porphyrie (rifampicine) et de dérivés de deuxième intention : aminosides (insuffisants rénaux, atteintes auditives, troubles de l'équilibre), fluoroquinolones (enfant < 15 ans).
- Contre indications relatives : contraceptifs oraux minidosés (rifampicine), névrites optiques (éthambutol).
- Interactions : associations à éviter : rifampicine + œstrogènes ; carbamazépine + INH, INH + disulfirame.
- Prévention des effets indésirables :
 - surveillance des fonctions hépatiques et rénales avant l'instauration du traitement, bimensuelle (1^{er} mois) puis mensuelle, régulière en cas d'apparition de modifications de certains paramètres biologiques ;
 - surveillance de la NFS et de l'acide urique ;
 - surveillance ophtalmologique (éthambutol) ;
 - dosages sériques éventuels de l'INH et de la rifampicine ;
 - apports de complexe de vitamines B (INH) et de vitamine K1 (rifampicine, si grossesse ou épilepsie).

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Tuberculose tardive chez une malade prédisposée.

Une patiente de 87 ans pesant 61 kg, dont la tension artérielle est de 130/90 mmHg et n'ayant pas d'habitudes tabagiques ou alcooliques est hospitalisée dans un service d'urgences pour suspicion de pneumopathie. Elle a eu une pleurésie purulente à 11 ans et sa mère et ses deux oncles sont décédés de tuberculose. Elle souffre d'angor et d'HTA depuis une dizaine d'années et une insuffisance respiratoire chronique compliquée de bronchites à répétitions est apparue depuis environ deux ans.

Son traitement ambulatoire est poursuivi :

- urapidil (*Médiatensyl*) : 2 comprimés à 30 mg/j,
- furosémide (*Lasilix retard*) 60 mg : 1 gélule/j,
- terbutaline (*Bricanyl LP*) 5 mg : 1 comprimé/j,
- béclo méthasone (*Bécotide 250*) spray doseur : 3 bouffées/j.

L'examen de la gazométrie artérielle donne les résultats suivants :

- pH sanguin : 7,43 ;
- PCO₂ : 5,09 kPa ;
- PO₂ : 8,2 kPa ;
- réserve alcaline : 27 mmol/L ;
- SaO₂ : 92 %.

Le médecin décide d'instaurer immédiatement le traitement suivant :

- oxygénothérapie : 2 L/min ;
- perfusion de solution de glucose à 5 % : 1 L/24 heures complété par 4 ampoules de 10 mL de NaCl à 0,9 % + 2 ampoules de 10 mL de KCl 7,5 % ;
- amoxicilline/acide clavulanique (*Augmentin*) : 500 mg par voie IV, 3 fois par jour ;
- énoxaparine sodique (*Lovenox*) 20 mg : 1 injection sous-cutanée par jour.

Après 24 heures, la malade est transférée dans le service de pneumologie où le médecin détecte l'existence de dyspnée et une fièvre à 39,3 °C persistantes depuis quelques jours, une altération de l'état général (anorexie, asthénie, perte de poids) depuis quelques mois aux dires de la famille, douleur basithoracique droite apparue depuis 6 mois. La radiographie pulmonaire montre une opacité du segment antérieur du lobe supérieur droit. Le traitement initialement instauré aux urgences est arrêté à l'exception de l'héparinothérapie. Une recherche du BK renouvelée plusieurs fois à partir des expectorations matinales et par tubages gastriques, montre la présence de BAAR qui, après mise en culture, s'avère être *Mycobacterium tuberculosis*. La recherche d'autres localisations est négative et l'antibiogramme révèle l'absence de résistances primaires aux antituberculeux de première intention.

Le bilan biologique préthérapeutique donne les résultats suivants :

- ASAT : 45 UI/L ;
- ALAT : 6 UI/L ;
- PAL : 197 UI/L ;
- bilirubine totale : 12 µmol/L ;
- γ-GT : 80 UI/L ;
- créatinine : 162 µmol/L ;
- NFS normale.

Une prise quotidienne à jeun constituée des antibiotiques suivants, est instaurée pendant 2 mois : isoniazide (*Rimifon*) : 200 mg/j, rifampicine (*Rifadine*) : 300 mg/j, pyrazinamide (*Pirilène*) : 500 mg/j. Après un mois de traitement, le clinicien observe une régression des opacités du lobe droit, le BK a disparu des cultures et la malade reprend de l'appétit alors que l'insuffisance respiratoire s'améliore.

QUESTIONS

1. Parmi les éléments suivants, le(s)quel(s) est (sont) un (des) critère(s) justifiant les examens bactériologiques ?

- a) Les antécédents familiaux.
- b) La gazométrie artérielle.
- c) La dyspnée, l'hyperthermie et l'amaigrissement.
- d) La radio pulmonaire.
- e) Les antécédents cardiovasculaires.

2. Quelle(s) est (sont) la (les) justification(s) de l'oxygénothérapie à son entrée aux urgences ?

- a) Les résultats de la gazométrie artérielle.
- b) Son indispensable association à la prise de *Bricanyl* LP 5 mg.
- c) L'existence d'hypertension artérielle.
- d) Son indispensable association à la perfusion de solution glucosée.
- e) Ses antécédents de pleurésie purulente à 11 ans.

3. Quels commentaires peut-on faire à partir du bilan préthérapeutique antituberculeux ?

- a) Les taux d'ALAT, ASAT sont dans des valeurs normales.
- b) La fonction rénale est normale.
- c) Le taux de γ-GT est normal.
- d) L'examen de la fonction oculaire est indispensable à l'instauration du traitement de première intention.
- e) La détermination de l'uricémie est nécessaire.

4. Parmi les schémas thérapeutiques antituberculeux utilisables après deux mois de traitement et l'évolution précédemment décrite, le(s)quel(s) vous paraissent approprié(s) ?

- a) INH (*Rimifon*) : 5 mg/kg/j pendant 6 mois.
- b) INH (*Rimifon*) : 5 mg/kg/j + rifampicine (*Rifadine*) : 10 mg/kg/j pendant 4 mois.
- c) Rifampicine (*Rifadine*) : 10 mg/kg/j pendant 6 mois.
- d) rifabutine (*Ansatispine*) : 450 mg/j *per os* + INH (*Rimifon*) 300 mg/j.
- e) INH (*Rimifon*) : 5 mg/kg/j + ciprofloxacine (*Ciflox*) : 750 mg × 2/j.

5. Quels conseils donnez-vous pour optimiser la prise orale des antituberculeux ?

RÉPONSES

1. a), c), d)

Les antécédents familiaux de la malade, l'état dyspnéique, associés à une hyperthermie persistante, une anorexie, une perte de poids, une asthénie et une douleur thoracique droite, sont des éléments très évocateurs d'une tuberculose. Cette hypothèse est largement étayée par les résultats de la radio pulmonaire.

e) Les antécédents cardiovasculaires n'ont rien à voir avec la pathologie infectieuse.

2. a)

a) L'oxygénothérapie est justifiée par la légère hypoxémie objectivable par la gazométrie artérielle (↓ PO₂ et SaO₂).

b), c), d), e) La prise de terbutaline (*Bricanyl*), la perfusion de solution de glucose, l'HTA et les antécédents de pleurésie ne justifient pas une oxygénothérapie.

3. a), e)

a), e) La détermination préventive des taux d'ASAT et ALAT est pleinement justifiée, puisqu'elle évite d'instaurer un traitement par INH, rifampicine et pyrazinamide chez un

insuffisant hépatique. La détermination de l'uricémie est recommandée avant l'administration de pyrazinamide.

b), c), d) La fonction rénale est légèrement altérée et l'examen oculaire n'est pas nécessaire car l'éthambutol n'est pas prescrit dans cette situation.

4. b)

b) Lorsqu'une trithérapie de ce type est efficace, après 2 mois de traitement, le relais par une bithérapie (INH + rifampicine) pendant au moins 4 mois est tout à fait logique.

a), c), d), e) Le relais par une monothérapie est fortement déconseillé, car c'est une source d'apparition de résistances avec rechutes. La rifabutine est strictement réservée aux immunodéprimés et l'association INH + ciprofloxacine ne pourrait s'adresser qu'à des échecs au traitement standard.

5. Les antituberculeux sont toujours administrés à jeun (pour éviter une réduction de leur biodisponibilité en présence d'aliments) et en une seule prise quotidienne (croissance lente des BK et saturation du métabolisme de premier passage de la rifampicine).

Cas n° 2. Tuberculose chez une malade souffrant du sida. Une malade, âgée de 36 ans,

pesant 50 kg, célibataire SDF et ayant effectué plusieurs séjours en Afrique de l'Est, est hospitalisée avec le tableau suivant : vertiges, hyperthermie 39 °C, frissons, perte d'appétit et amaigrissement de 6 kg dans les 3 derniers mois. Le médecin détecte une candidose buccale et un état d'immunodépression avancé (CD4 = 180/mm³).

La sérologie VIH s'avère positive avec présence d'anticorps anti-VIH1 et absence d'anticorps anti-VIH2. Le bilan biologique met en évidence des transaminases normales, une anémie (Hb 8,9 g/dL), une leucopénie (3 500 leucocytes/mm³), une créatininémie à 160 µmol/L. Les premiers examens révèlent à la radio pulmonaire une opacité périciliaire gauche associée à une toux productive. Le recueil des expectorations effectué successivement pendant 3 jours, permet de mettre en évidence des BAAR qui après culture s'avèrent être des BK également retrouvés sur le LBA. Des examens complémentaires : ECBU, sérologies virales mettent en évidence des cytomégalovirus.

Le traitement oral suivant est mis en route :

- AZT (*Rétrovir*) : 1 200 mg/j ;
- didanosine (*Videx*) : 2 comprimés à 100 mg par jour à jeun, dissous dans 30 mL d'eau ;
- indinavir (*Crixivan*) prise à jeun de 800 mg/8 heures dans de l'eau ;
- fluconazole (*Triflucan*) : 1 gélule à 200 mg/j ;
- cotrimoxazole (*Bactrim fort*) : 2 comprimés 2 fois par jour ;
- Vitamines B₁, B₆ : 2 comprimés 2 fois par jour.

La tétrathérapie antituberculeuse suivante est mise en route :

- INH : 5 mg/kg/j ;
- rifampicine : 10 mg/kg/j ;
- pyrazinamide : 20 mg/kg/j ;
- éthambutol : 12 mg/kg/j pendant 1 mois.

Elle est suivie d'une trithérapie (INH + rifampicine + pyrazinamide) aux mêmes posologies.

Au 4^e mois de traitement, la malade se plaint d'arthralgie des genoux. Le médecin demande une uricémie qui est à 115 mg/L.

QUESTIONS

1. Quelle est l'utilité respective de chacun des examens suivants ?

- a)** La surveillance ophtalmologique après le 1^{er} mois de traitement.
- b)** La surveillance régulière d'un bilan hépatique.
- c)** La mesure de la créatininémie.

2. À quel traitement les arthralgies des genoux apparues au 4^e mois du traitement antituberculeux sont-elles imputables ?

- a)** INH ;
- b)** Rifampicine.
- c)** Antirétroviraux.
- d)** Pyrazinamide.
- e)** Cotrimoxazole.

3. Quelle est la fréquence des radiographies pulmonaires et des examens bactériologiques permettant de s'assurer de l'efficacité du traitement antituberculeux ?

4. À l'arrêt du traitement antituberculeux précédent, quel médicament en prévention des mycobactéries atypiques se justifiera chez cette malade ?

- a)** Rifampicine (*Rifadine*).
- b)** Isoniazide (*Rimifon*).
- c)** Rifabutine (*Ansatispine*).
- d)** Clarithromycine (*Zéclar*).

RÉPONSES

- 1. a)** L'examen ophtalmologique au 15^e jour puis renouvelé mensuellement, comprend l'étude : de l'acuité visuelle, du champ visuel, du fond d'œil et de la vision des couleurs, en prévention des atteintes oculaires imputables à l'éthambutol.
- b)** Au cours du traitement antituberculeux, le bilan hépatique (détermination des transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine conjuguée) prévient l'hépatotoxicité de l'INH, la rifampicine et la pyrazinamide.

- c) La détermination de la créatininémie permet d'adapter la posologie de l'éthambutol essentiellement éliminé par voie rénale sous forme inchangée.
2. d)
- d) Les arthralgies du genou s'expliquent par une hyperuricémie imputable au pyrazinamide. En effet, son métabolite inhibe la sécrétion tubulaire de l'acide urique. Lorsqu'elle excède 110 mg/L, elle nécessite la prise d'un hypo-uricémiant de type benzbromarone (non inhibiteur de la xanthine-oxydase).
- a), b), c), e) Aucun des autres médicaments ne peut expliquer l'apparition d'arthralgie du genou.
3. Les radiographies pulmonaires sont réalisées fréquemment (au 15^e jour, puis mensuellement) pour suivre l'évolution de la tuberculose. Les examens bactériologiques sont effectués à J15, puis tous les deux mois en cas d'expectorations persistantes.
4. c)
- La prise régulière quotidienne de 300 mg de rifabutine (*Ansapirine*), peut se justifier dans la prophylaxie des infections à mycobactéries atypiques (*Mycobacterium avium complex*) chez les sujets infectés par le VIH.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALANGADEN G.J. *et al.* — The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Review. Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 1213-1221.
- ANDERSON G.C. *et al.* — Tuberculosis in pregnancy. *Review. Semin. Perinatal.*, 1997, 21 (4), 328-335.
- ANONYME — Martindale. *The extra Pharmacopia*. Ed. The pharmaceutical Press, 1996, London, 32d edition.
- BILLO NILLS E. — Tendances épidémiologiques de la tuberculose. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1332-1334.
- BOTHAMLEY G. — Drug treatment for tuberculosis during pregnancy : safety considerations. *Drug Saf.*, 2001, 24 (7), 553-565.
- BRANDISSOU S. *et al.* — Infections à mycobactéries du complexe aviaire : le point sur les traitements. *Thérapie*, 1996, 51, 65-71.
- Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)*. — N° thématique mai 2005, 17-18.
- CHOUDRHRI S.H. *et al.* — Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS and diarrhea. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 104-111.
- CROMBIE A.L. — *Prescribers J.*, 1981, 21, 222.
- DAMASE-MICHEL C. — Quinolones et grossesse. *Prescrire*, 1998, 18 (186), 531-534.
- DAUTZENBERG B. — Traitement de la tuberculose. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 1350-1355.
- DELFRAISSY J.F. — Recommandations du groupe d'experts, rapport 2004. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH*. Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2004.
- Dictionnaire Vidal*. — 2006, éditions du Vidal.
- GILLEPSIE S.M. *et al.* — A comparison of the bacterial activity of quinolone antibiotics in *Mycobacterium fortuitum* model. *J. Med. Microb.*, 2000, 50 (6), 5656-570.
- GROSSET J. *et al.* — Diagnostic bactériologique de la tuberculose. *Rev. Prat.*, 1997, 46, 1337-1343.
- HUCHON G. — Infection tuberculeuse et tuberculose pulmonaire chez l'adulte. *Rev. Mal. Respir.*, 1997, 14 (suppl.5), S49-S59.
- IGUAL J.-P. *et al.* — *Presse Med.*, 1982, 11, 2846.
- ISRAÏLI Z.H. *et al.* — Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 27, 78-83.
- JOUVESHOMME S., DAUTZENBERG B. — Chimiothérapie antituberculeuse. *Rev. Mal. Respir.* 1997, 14 (suppl. 5), S88-S104.
- KARAK K. — Comparative *in vitro* activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J. Med. Res.*, 1995, 101, 147-149.
- LALVANI A. *et al.* — Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific cells. *Lancet*, 2001, 357, 2017-2021.
- LIMOSIN A., BOUQUET S., LE GUELLEC C., REY E., VENISSE N. — SUIVI THÉRAPEUTIQUE DE LA RIFAMPICINE. IN : *SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE*. ELSEVIER, PARIS, 2004.
- LOCHT C. *et al.* — The heparin binding haemagglutinin of *M. tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination. *Nature*, 2001, 412, 190-194.
- RODRIGUEZ J.C. *et al.* — *In vitro* activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17, 229-231.
- Société de pneumologie de langue française (SPLF). — Conférence d'experts. Recommandation pour la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev. Mal. Respir.*, 2004, 21.
- STOVER K. *et al.* — Discovery and characterization of a possible new antituberculous agent. *Nature*, 2000, 405, 962-966.

PLAN DU CHAPITRE

Insuffisance rénale aiguë	1144
Généralités	1144
Définition	1144
Épidémiologie	1144
Physiopathologie	1144
Insuffisance rénale aiguë prérénale ou fonctionnelle	1144
Insuffisance rénale aiguë post rénale	1146
Insuffisance rénale aiguë organique	1146
Cas particuliers des insuffisances rénales aiguës d'origine iatrogène	1146
Signes cliniques et biologiques communs	1148
Méthodes de traitement de l'insuffisance rénale aiguë	1150
Traitement symptomatique	1150
Techniques d'épuration extrarénale	1152
Conclusion	1156
Insuffisance rénale chronique	1156
Généralités	1156
Définition	1156
Évaluation de la fonction rénale	1156
Créatinine, urée et interférences médicamenteuses	1157
Évaluation de la fonction rénale	1157
Épidémiologie	1157
Causes de l'insuffisance rénale chronique	1158
Physiopathologie	1159
Capacités d'adaptation fonctionnelle des néphrons « sains »	1159
Syndrome urémique	1159
Signes cliniques et indicateurs biologiques de l'IRC	1160
Méthodes de traitement de l'IRC	1160
Traitement préventif	1161
Traitement conservateur	1161
Adaptation posologique des médicaments au cours de l'insuffisance rénale	1164
Techniques de suppléance par épuration extrarénale	1164
Conclusion	1174
CE QU'IL FAUT RETENIR	1175
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1176
Références bibliographiques	1178

57

Traitement de l'insuffisance rénale

Alain Ragon

*Praticien hospitalier, pharmacien,
laboratoire pôle uro-néphrologie
hôpital Sainte-Marguerite de la Conception
Assistance publique – Hôpitaux de Marseille, France*

Philippe Brunet

*Professeur de néphrologie
service de néphrologie et d'hémodialyse,
pôle uro-néphrologie
hôpital Sainte-Marguerite de la Conception,
Assistance publique – Hôpitaux de Marseille, France*

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

GÉNÉRALITÉS

Définition

L'**insuffisance rénale aiguë** (IRA) est un syndrome résultant d'une détérioration rapide (en quelques heures ou quelques jours) de la fonction excrétrice des reins qui était antérieurement stable. L'incapacité d'élimination, conséquence de la diminution brutale du **débit de filtration glomérulaire** (DFG), se traduit par :

- un syndrome de rétention azotée, associant une augmentation de la créatininémie et de l'azotémie (urée plasmatique) ;
- des troubles liés à un déséquilibre du bilan hydro-électrolytique (hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperhydratation).

Le diagnostic d'une IRA est essentiellement basé sur le dosage de la créatininémie et dans une moindre mesure sur celui de l'azotémie. Il peut être porté lorsque la créatininémie est supérieure à 106 $\mu\text{mol/L}$ (12 mg/L) chez la femme et 120 $\mu\text{mol/L}$ (13,5 mg/L) chez l'homme, ou en cas d'augmentation de la créatininémie supérieure à 20 % chez un malade déjà porteur d'une **insuffisance rénale chronique** (IRC).

La découverte d'une anémie, d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphorémie sévère et d'une atrophie rénale bilatérale à l'examen échographique et radiologique plaide en faveur d'antécédents néphrologiques d'une IRC préexistante.

L'IRA peut être à diurèse conservée (> 500 mL/jour), mais elle est le plus souvent oligurique (100 à 500 mL/jour dans 50 % des cas) ou anurique (< 100 mL/jour).

Épidémiologie

L'incidence annuelle, souvent sous-estimée, de l'IRA est évaluée suivant les auteurs entre 100 et 200 cas par million d'habitants. Sa prévalence serait de 2 à 5 % chez les malades hospitalisés et de 10 à 20 % en réanimation.

Le pronostic de récupération fonctionnelle ou vital de l'IRA est sombre à court et moyen terme (mortalité de 60 à 50 %) en raison du contexte de survenue de l'IRA et des complications extrarénales (état de choc, infection, défaillance cardio-vasculaire, problèmes neurologiques, thromboses, etc.).

Le taux de mortalité varie beaucoup suivant le terrain (antécédents néphrologiques, âge, etc.), les pathologies associées (insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique, neurologique ou hématologique) et le contexte d'apparition de l'IRA. Lorsque l'origine de l'IRA est d'ordre médical, le taux de mortalité est de 20 % mais il passe à 80 % si l'IRA est consécutive à un traumatisme ou à une intervention chirurgicale.

Le pronostic à long terme est mal connu. Des séquelles rénales persistent dans la majorité des cas, surtout chez les malades âgés de plus de 70 ans qui sont 5 fois plus

sensibles que les sujets plus jeunes en raison d'altérations structurales et fonctionnelles qui prédisposent à une hypoperfusion rénale.

Les causes d'IRA sont multiples (chirurgicales, traumatiques, obstétricales, médicales) et souvent intriquées chez des malades de plus en plus âgés, hospitalisés en service de soins intensifs, avec des défaillances polyviscérales.

L'IRA est potentiellement réversible soit spontanément, soit à la suite d'un traitement de la cause. La rapidité de récupération est fonction de l'origine physiopathologique de l'IRA.

Il est commode de distinguer les IRA en fonction de leur origine physiopathologique, en trois types :

- 1. les IRA prérénale ou fonctionnelles ;
- 2. les IRA postrénales ou par obstruction ;
- 3. les IRA organiques, par lésion du parenchyme rénal.

Il existe parfois des passages d'un type à l'autre. Ainsi une IRA prérénale par hypoperfusion rénale dans le cadre d'un choc hypovolémique peut se transformer en IRA organique par nécrose tubulaire aiguë si l'hypoperfusion est trop prolongée.

Certaines causes, comme les IRA consécutives à un avortement, sont devenues exceptionnelles tandis que celles ayant une origine iatrogène sont en forte augmentation.

Ces causes iatrogènes (tableau 57.1) peuvent être responsables d'IRA fonctionnelle (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.).

Remarque : l'établissement récent d'une relation entre l'apparition de malformations chez des enfants nés de mères traitées par IEC au cours de leur grossesse conduit à choisir une autre classe d'antihypertenseurs chez des femmes en âge de procréer.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les origines d'une IRA pouvant être multiples et souvent intriquées, en particulier chez des malades hospitalisés en réanimation, il est important de pouvoir distinguer les 3 types principaux d'IRA car les thérapeutiques sont différentes.

Il est parfois nécessaire de recourir à une biopsie rénale lorsqu'une IRA organique d'origine glomérulaire ou interstitielle est suspectée.

Les fréquences respectives des 3 principaux types d'IRA sont :

- l'IRA prérénale ou fonctionnelle (40 à 80 % des cas) ;
- l'IRA postrénale par obstruction des voies excrétrices (moins de 10 % des cas) ;
- l'IRA organique par lésions du parenchyme rénal (10 à 15 %).

Insuffisance rénale aiguë prérénale ou fonctionnelle

L'IRA prérénale ou fonctionnelle est secondaire à une déshydratation extracellulaire, à un état d'hypotension et/ou d'hypovolémie efficace ou à des modifications de l'hémodynamique intrarénale qui ne permettent pas de maintenir un débit suffisant de filtration glomérulaire.

Tableau 57.1. Principaux médicaments et substances néphrotoxiques.

Par toxicité directe	anti-infectieux : β -lactamines (céfotaxime, ceftriaxone, carbapénème, ticarcilline, amoxicilline) amminosides, tétracyclines, polypeptides (colistine), sulfamides, vancomycine amphotéricine B foscarnet, pentamidine aciclovir anticancéreux : cisplatine, carboplatine, streptozocine, ifosfamide, méthotrexate, lomustine (CCNU), carmustine (BCNU), mithramycine, mitomycine C, 5-fluoro-uracile, 6-thioguanine anti-inflammatoires : AINS, salicylés, D-pénicillamine, sels d'or diurétique : triamterène anticoagulant : phénindione immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus cytokines : interleukine-2, interféron- α SNC : phénytoïne, lithium anesthésiques halogénés : halothane, méthoxyflurane produits de contraste iodés antidote : éthylène diamine tétracétate (EDTA) toxines bactériennes solvants organiques : éthylène glycol, toluène poisons : paraquat, venins de serpents radiations ionisantes
Par mécanisme immunoallergique	anti-infectieux : β -lactamines (ampicilline, amoxicilline, carboxypénicillines, uréidopénicillines, méthicilline, oxacilline, pénicilline G, céfalexine, céfotaxime, céftriaxone, céfuroxime, imipénem) fluoroquinolones (ciprofloxacine), sulfamides (cotrimoxazole) antituberculeux (éthambutol, rifampicine, para-amino-salicylate PAS) érythromycine, minocycline anticancéreux : cytosine arabinoside, carboplatine antalgiques : floctafénine AINS : aspirine, diflunisal, fénoprophène, ibuprofène, indométacine, acide méfénamique, naproxène, phényl-butazone diurétiques : thiazidiques (chlortalidone), furosémide, triamterène anticoagulant : phénindione antiulcéreux : cimétidine, ranitidine antihypertenseurs : α -métyldopa, captopril IEC, ARA II cytokines : interleukine-2, interféron- α SNC : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine autres : allopurinol, azathioprine, clofibrate
Par précipitation intratubulaire	anti-infectieux : sulfamides (sulfadiazine), aciclovir, indinavir

L'atteinte se situant au niveau des mécanismes de régulation de la filtration glomérulaire, le rein reste anatomiquement sain.

L'IRA fonctionnelle s'améliore rapidement (en quelques heures) lorsque les facteurs déclenchants (remplissage vasculaire, traitement de l'insuffisance cardiaque, arrêt du médicament responsable) sont traités.

Cependant, dans le cas contraire, la persistance d'une hypoperfusion rénale peut entraîner secondairement des lésions anatomiques et la transformation de l'IRA fonctionnelle en IRA organique.

Les causes de diminution de la **filtration glomérulaire** (FG) peuvent être de deux types :

► Baisse du flux sanguin rénal

Elle peut être consécutive à une :

– hypovolémie par :

- perte hémorragique,
- déplétion hydrosodée : déshydratation extracellulaire causée par :
 - une perte rénale : diurétiques, néphropathies avec perte de sel, substances osmotiques (glucose, mannitol),
 - une perte extrarénale (brûlures étendues, diarrhées, vomissements);
- baisse rapide du débit cardiaque (infarctus du myocarde, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, toutes causes entraînant une anomalie de remplissage ventriculaire);
- vasodilatation périphérique (choc hémodynamique notamment septique, antihypertenseurs);
- vasoconstriction de l'artériole afférente [infection, cirrhose hépatique avec ascite (syndrome hépato-rénal), AINS, immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus)].

► **Baisse de la pression de filtration intraglomérulaire**

Elle peut être consécutive à :

- un trouble hémodynamique intrarénal résultant de la rupture d'équilibre entre facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs des artères rénales afférentes et efférentes ;
- une action pharmacologique par :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC),
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II),
 - inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS),
 - stimulateurs de l'ovulation : gonadotrophines : FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*), HMG (*Human Monopausal Gonadotropin*),
 - diurétiques à fortes doses (l'association IEC et diurétiques peut causer une IRA fonctionnelle chez les personnes âgées porteuses de lésions vasculaires).

Insuffisance rénale aiguë postrénale

Lorsque l'écoulement de l'urine est empêché par la présence d'un obstacle bilatéral sur les deux tractus urinaires ou sur la voie excrétrice du seul rein fonctionnel, l'IRA est dite postrénale par obstruction des voies excrétrices.

Une hématurie macroscopique accompagnée de douleurs lombaires, comparables à celles des coliques néphrétiques précède souvent l'installation d'une IRA avec anurie complète et brutale.

Les causes les plus fréquentes sont constituées par : une hypertrophie prostatique, une vessie neurologique, une urolithiase bilatérale, une tumeur vésicale, une fibrose rétropéritonéale, une tumeur colo-rectale ou tout autre cancer pelvien.

Un obstacle sur les voies urinaires est visualisé en échographie par une dilatation des cavités pyélocalicielles. Il entraîne une augmentation de la pression hydrostatique au pôle urinaire et un arrêt de la filtration glomérulaire. L'examen échographique doit être pratiqué systématiquement devant toute suspicion d'IRA.

La réversibilité de l'IRA est rapidement obtenue après la libération de la voie excrétrice.

Insuffisance rénale aiguë organique

L'IRA organique dont la cause est proprement rénale résulte de la lésion du parenchyme rénal. Suivant le type principal de lésion, on distingue des IRA d'origine glomérulaire, vasculaire, interstitielle ou tubulaire. Les plus fréquentes ont une origine essentiellement tubulaire (plus de 80 % des IRA organiques résultent de nécroses tubulaires aiguës). Les atteintes interstitielles (10 % sont des néphropathies interstitielles), les glomérulonéphrites aiguës et les atteintes vasculaires ont une incidence moins élevée.

► **Insuffisance rénale aiguë d'origine tubulaire**

Les nécroses tubulaires ont dans plus de 50 % des cas une origine ischémique qui résulte d'une diminution de la perfusion rénale dont l'origine est une cause prérénale.

L'augmentation de l'excrétion urinaire de β_2 -microglobuline est un bon indice d'atteinte tubulaire.

La régénération de l'épithélium tubulaire lésé par une IRA est possible sous l'influence de différentes molécules dont des facteurs de croissance peptidiques : EGF (*Epidermal Growth Factor*), HGF (*Hepatocyte Growth Factor*), IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*). Cette régénération complexe peut aboutir à la récupération partielle ou totale des fonctions tubulaires.

Les principales causes d'altération et de mort des cellules tubulaires sont :

- des chocs (hémorragique, infectieux, cardiogénique, traumatique, pancréatique) ;
- des hémolyses, des coagulations intravasculaires ;
- des intoxications par des substances toxiques (sels de métaux lourds) ou des médicaments néphrotoxiques (aminosides, produits de contraste iodés) (tableau 57.1).

Une IRA peut être provoquée par des obstructions intratubulaires qui ont pour origine :

- la formation de cristaux (acide urique, oxalate de calcium) ou la précipitation de médicaments (acétazolamide, aciclovir, adiazine, indinavir, sulfonamide, méthotrexate) ;
- des dépôts de protéines (myélome à chaînes légères) ;
- des pigments (rhabdomyolyse, hémolyse) ;
- des débris cellulaires tubulaires.

► **Insuffisance rénale aiguë d'origine interstitielle**

La cause est le plus souvent iatrogène, d'origine toxique (colistine, aminosides) ou immuno-allergique.

Les causes médicamenteuses sont de plus en plus fréquentes (tableau 57.1), (méthicilline, ampicilline, céphalosporines, sulfamides, rifampicine, ciprofloxacine, AINS, IEC, ARA II, diurétiques thiazidiques, triamterène, furosémide, cimétidine, allopurinol, etc.) mais elles peuvent aussi être d'origine auto-immune (lupus), générale (sarcoidose) ou encore infectieuse (hantavirus, leptospirose, etc.).

► **Insuffisance rénale aiguë d'origine vasculaire**

Elle survient par atteinte des gros vaisseaux : thrombose des veines et artères rénales, occlusion artérielle (embolie, dissection) atteinte des vaisseaux intrarénaux : néphroangiosclérose maligne, sclérodermie, hypertension artérielle (HTA), embols de cholestérol.

► **Insuffisance rénale aiguë d'origine glomérulaire**

Ce sont principalement des glomérulonéphrites extracapillaires et des angéites nécrosantes.

Cas particuliers des insuffisances rénales aiguës d'origine iatrogène

Les néphropathies d'origine médicamenteuse sont fréquentes car le rein est particulièrement exposé aux risques d'atteintes toxiques. Il reçoit 20 à 25 % du débit cardiaque dans un réseau capillaire qui représente une surface endothéliale très importante alors qu'il ne représente qu'environ 0,4 % du poids corporel. À partir des 125 mL/min d'ultrafiltrat plasmatique produits par le glomérule, des

processus de concentration et de réabsorption tubulaires entraînent favorisent une accumulation intrarénale de substances comme les médicaments.

Une toxicité rénale médicamenteuse est le plus souvent diagnostiquée à la suite d'une altération aiguë de la filtration glomérulaire car cette dernière se traduit par une manifestation clinique franche et relativement fréquente. Par contre certaines intoxications par les médicaments sont souvent sous-estimées car les atteintes rénales sont plus difficiles à diagnostiquer (atteinte tubulaire isolée, syndrome néphrotique, syndrome hémolytique et urémique). Trois mécanismes d'action du médicament peuvent être en cause :

1. le médicament peut interférer sur la synthèse ou le catabolisme rénal de nombreux médiateurs hormonaux (rénine, angiotensine, prostaglandine, etc.) et entraîner une perfusion sanguine rénale insuffisante ;
2. le médicament peut exercer une action toxique directe sur le parenchyme rénal (atteinte le plus souvent glomérulaire ou tubulaire). La toxicité est le plus souvent dose-dépendante et prévisible ;
3. le médicament peut plus rarement provoquer une réaction d'hypersensibilité qui n'est pas dose-dépendante et est le plus souvent imprévisible.

Pour prévenir le risque d'une intoxication rénale d'origine médicamenteuse, il est nécessaire de repérer les populations à risques (enfants et personnes âgées par exemple) et les facteurs favorisants (diabète, déshydratation, etc.) pour adapter la posologie et éviter un surdosage. Ainsi, l'adaptation de la posologie nécessite de déterminer avec précision les capacités d'élimination du rein par une estimation du débit de la filtration glomérulaire (formule de Cockcroft et Gault ou plus récemment formule de l'étude « MDRD »). Les médicaments le plus souvent responsables (tableau 57.1) d'IRA sont : les aminosides, les AINS, les IEC, les ARA II, les produits de contraste iodés, les chimiothérapies anticancéreuses, la ciclosporine, et les stimulateurs de l'ovulation.

► Aminosides

Ils sont responsables de la majorité des IRA par toxicité directe due aux médicaments. L'atteinte rénale régresse généralement après l'arrêt de l'aminoside mais elle est insidieuse car elle ne se manifeste par pratiquement aucun signe clinique (diurèse souvent conservée, absence de douleurs lombaires, pas d'hématurie macroscopique, ni d'œdème, ni d'hypertension). Le seul signe biologique consiste en une faible protéinurie. La néphrotoxicité diffère peu entre aminosides. Ils ont la capacité de s'accumuler préférentiellement dans le cortex rénal. Les facteurs prédisposant sont le malade lui-même (âge avancé, insuffisance rénale chronique, déshydratation et déplétion sodée induites ou non par des diurétiques), la posologie trop élevée (dose et rythme d'administration), la durée du traitement (supérieur à 10 à ou 12 jours) et les médicaments associés (céphalosporines de première génération comme la céfalotine à fortes doses, la céfazoline, le cisplatine, les diurétiques, les AINS, la ciclosporine).

L'adaptation de posologie grâce à des tables tenant compte du degré de clairance de la créatinine et le dosage sérique de l'aminoside (confère chapitre « Généralités sur les antibiotiques ») devraient limiter les risques de toxicité.

► Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils prédisposent à l'IRA chez les patients en hypovolémie et plus particulièrement lorsqu'ils sont associés aux diurétiques. Grâce à leur pouvoir d'inhibition de la synthèse des prostaglandines, ils peuvent à la fois diminuer le débit de FG par vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente et provoquer une hypoperfusion rénale induisant une hypoxie médullaire et une altération des capacités de concentration tubulaire. L'IRA apparaît 2 à 5 jours après le début du traitement mais elle régresse rapidement dès l'arrêt de l'AINS.

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Chez des malades hypertendus dont le système rénine-angiotensine est fortement sollicité, un traitement par IEC ou par ARA II peut entraîner une IRA. Le plus souvent, ces malades présentent une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose unilatérale de l'artère d'un rein unique. Une filtration glomérulaire (FG) est cependant maintenue grâce à l'action vasoconstrictrice exercée par un taux intrarénal élevé d'angiotensine II. Les IEC ou les ARA II, en réduisant ce taux, provoquent une baisse brutale de la FG et induisent une oligurie ou même une anurie. La prise simultanée d'un diurétique aggrave le phénomène. L'arrêt de l'IEC ou de l'ARA II entraîne une amélioration rapide de la FG. Parfois, seul l'arrêt du diurétique associé peut suffire à rétablir la fonction rénale. En dehors du risque d'altération de la fonction rénale, la prise d'IEC ou d'ARA II peut aussi fréquemment provoquer une hyperkaliémie.

► Produits de contraste iodés

Ils sont responsables d'environ 10 % des IRA iatrogènes. Lors de l'utilisation de produits de contraste, les accidents les plus graves se produisent chez les malades présentant un diabète sucré avec une néphropathie préexistante (protéinurie). Le myélome multiple est une contre-indication maintenant bien établie.

Les principales mesures recommandées pour réduire les risques d'accidents dus à l'injection de produits de contraste sont :

- hydrater le malade 3 à 12 h avant l'examen et poursuivre 6 à 24 heures après l'examen avec des solutions cristalloïdes isotoniques (perfusion de 1 à 1,5 L d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de préférence de bicarbonate de sodium à un rythme de l'ordre de 1 mL/kg/h) ;
- réduire au minimum la quantité d'iode injectée et utiliser de préférence des produits de contraste iso-osmotiques ou figurant parmi les moins hyperosmotiques.

► **Produits de contraste en IRM
à base de chélates de gadolinium**

Certains chélates du gadolinium sont impliqués dans la survenue d'une nouvelle maladie, la fibrose néphrogénique systémique (FNS). Elle se caractérise par une fibrose étendue des tissus qui peuvent conduire à des blocages articulaires (impotence) et/ou des atteintes d'organes (cœur, poumon) pouvant entraîner le décès du patient. Diagnostiquée pour la première fois en 1997 chez des patients dialysés, 400 cas de FNS ont depuis été décrits exclusivement chez des patients insuffisants rénaux. Les manifestations observées pourraient être liées au relargage de gadolinium libre et du chélate dans la peau. La plus forte fréquence de la FNS avec l'*Omiscan* serait liée à une constante de dissociation plus faible de ce type de gadolinium (chélates linéaires) qu'avec les chélates non linéaires. Aucun cas de FNS n'a été encore rapporté avec l'emploi de gadolinium macrocyclique (*Dotarem*). Le risque de FNS serait plus élevé chez le patient insuffisant rénal en raison d'une demi-vie très prolongée des chélates de gadolinium, chez ce type de patients. Cela a conduit à des recommandations et des contre-indications du gadodiamide (*Omiscan*) et de l'acide gadopentétique (*Magnevist*) chez le patient dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. L'utilisation de tous les chélates de gadolinium doit être pesée chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

► **Chimiothérapies anticancéreuses**

Les médicaments le plus souvent responsables sont le cisplatine et les nitroso-urées (la streptozocine). La néphrotoxicité est dose dépendante. Elle apparaît pour le cisplatine pour des doses supérieures à 100 mg/m² et est augmentée par une déshydratation extracellulaire et une association à d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminosides. L'IRA induite par le cisplatine est le plus souvent réversible en quelques jours ; elle peut être en partie prévenue par l'induction d'une diurèse saline ou osmotique. Une insuffisance rénale peut cependant être définitive chez certains patients mais sans nécessiter un recours à la dialyse.

Le méthotrexate peut également induire une IRA par l'intermédiaire de son métabolite (le 7-OH méthotrexate) qui précipite dans les tubules lorsque les urines sont acides. Cet effet peut être prévenu par une alcalinisation des urines.

► **Ciclosporine**

Dans la majorité des cas, un surdosage de ciclosporine (concentrations sanguines > 250 ng/mL) est à l'origine d'une atteinte rénale. Il peut résulter d'une interaction avec de nombreux autres médicaments. Lorsqu'une IRA survient quelques jours après une greffe rénale, la responsabilité de la ciclosporine peut être difficile à établir car les lésions tubulaires peuvent provenir d'un rejet, d'une ischémie (ischémie froide prolongée du greffon) ou de la néphrotoxicité de médicaments associés. Seule la biopsie permet parfois d'identifier la cause de l'IRA.

► **Stimulateurs de l'ovulation**

Plus rarement, le traitement d'une stérilité féminine par une hyperstimulation ovarienne au moyen de gonadotrophines (FSH, HCG, HMG) peut parfois entraîner une hyperperméabilité capillaire généralisée. Cela se traduit par une ascite, des œdèmes, un épanchement pleural et une hypovolémie majeure avec IRA.

Signes cliniques et biologiques communs

► **Signes cliniques**

Il n'existe pas de véritables signes cliniques liés à l'état d'IRA. Les signes observés résultent soit de la maladie à l'origine de l'IRA, soit des conséquences des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques.

Les complications cliniques les plus graves de l'IRA sont en effet les conséquences de :

- l'hyperhydratation (hypertension artérielle, œdème aigu du poumon, œdème cérébral) ;
- l'accumulation de substances toxiques (hyperkaliémie, acidose sévère).

Les principaux signes cliniques sont : digestifs, respiratoires, cardio-vasculaires, neurologiques, hématologiques et nutritionnels.

• **Signes digestifs**

Un état d'hyperhydratation favorise une anorexie, des nausées et des vomissements. Des atteintes gastriques (gastrites, ulcérations aiguës de l'estomac ou du duodénum) aggravées par un état septique vont entraîner des hémorragies digestives.

• **Signes respiratoires**

- une acidose métabolique peut souvent entraîner une hyperventilation ;
- une insuffisance respiratoire peut plus rarement être secondaire à :
 - un œdème pulmonaire dû à une surcharge hydrosodée,
 - une pneumopathie infectieuse.

• **Signes cardiovasculaires**

La pression artérielle est le plus souvent normale ou basse. Une hypotension fait suspecter une hypovolémie, une hémorragie digestive, une insuffisance cardiaque ou une infection. Mais il peut exister une hypertension artérielle (HTA) d'origine glomérulaire, vasculaire ou résultant d'une surcharge hydrosodée associée. Une hyperkaliémie et une hypocalcémie souvent associées peuvent provoquer une modification de l'électrocardiogramme.

• **Signes neurologiques**

Ils ne sont qu'une conséquence des désordres des métabolismes de l'eau et du sodium et en particulier de l'hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie). Ils se manifestent par des troubles de la mémoire, une confusion, une asthénie, une somnolence ou des symptômes plus graves comme des myalgies, des crises convulsives, un coma.

• Signes hématologiques

Une anémie normocytaire, normochrome peu régénérative, constante est observée après quelques jours d'urémie. Elle résulte d'une hémodilution, de phénomènes d'hémolyse et d'une insuffisance de production d'érythropoïétine.

L'anémie s'accompagne d'une fréquente tendance hémorragique dès que l'azotémie est supérieure à 30 mmol/L. Des risques de thrombose vasculaire et/ou une coagulation intravasculaire d'origine multifactorielle sont également responsables du décès d'environ 10 % des malades atteints d'IRA.

• État nutritionnel

Une malnutrition peut être consécutive à des nausées, des vomissements ou à l'impossibilité de s'alimenter. Un catabolisme important aboutissant à la destruction de 100 à 200 g/24 heures de protéines corporelles peut résulter de lésions traumatiques, toxiques, infectieuses qui concourent à l'augmentation de l'urémie. Cet état d'hypercatabolisme est renforcé par la résistance à l'insuline et l'acidose métabolique due à l'IRA. La perte de poids souvent masquée par l'état d'hyperhydratation peut être appréciée par l'importance d'une hypoalbuminémie.

L'amyotrophie est le signe extérieur le plus évident de la dénutrition qui altère les défenses immunitaires du malade, favorise les infections et retarde les processus de cicatrisation et de récupération rénale.

► Signes biologiques

• Rétention azotée

Urée

L'urémie (taux normal de 5 à 8 mmol/L) s'élève rapidement dans l'IRA en raison :

- du défaut d'excrétion de l'urée, presque exclusivement éliminée par voie rénale ;
- de la production importante d'urée due au catabolisme des protéines alimentaires mais surtout des protéines endogènes.

Le taux d'urée sanguine, fidèle reflet du catabolisme protidique, peut révéler l'existence de lésions (traumatismes musculaires, hématomes profonds), de foyers infectieux ou d'atteintes viscérales. Ainsi, une forte augmentation du taux d'urée (> 8 à 10 mmol/L par 24 heures) fait soupçonner l'existence de lésions associées ou de complications de l'IRA. L'importance du catabolisme protéique peut être appréciée en sachant que 30 g de tissu musculaire renferment environ 6 g de protéines soit 1 g d'azote qui génère 2 g d'urée.

Dans de rares cas, l'IRA peut cependant coexister avec une insuffisance hépato-cellulaire grave qui en limitant l'uréogénèse va induire un taux d'urée anormalement bas et masquer l'évolution de la maladie rénale.

Dès que les fonctions rénales s'améliorent, une reprise de l'excrétion urinaire d'urée et le passage d'un état de catabolisme à celui d'anabolisme protidique concourent à faire diminuer le taux d'urée sanguine de 4 à 6 mmol/L par 24 heures.

Créatinine

Elle provient du catabolisme musculaire et est quasi exclusivement éliminée par filtration glomérulaire. Sa concentration plasmatique (taux normal de 80 à 120 μ mol/L), reflète ainsi fidèlement les capacités de filtration glomérulaire. En cas d'IRA, elle augmente en moyenne de 100 à 200 μ mol/L par 24 heures. Cette augmentation est proportionnellement moins importante que celle de l'urée, sauf en cas de rhabdomyolyse. Elle varie en fonction de la masse musculaire du malade.

Acide urique

Métabolite des acides nucléiques, il est majoritairement excrété par voie rénale. Dans les IRA, sa concentration plasmatique peut dépasser 400 μ mol/L. Des hyperuricémies peuvent être à l'origine d'IRA. C'est le cas de rhabdomyolyses ou de traitements par chimiothérapie de certaines hémopathies qui entraînent la lyse d'une masse tumorale importante. De nombreux cristaux d'acide urique peuvent entraîner une IRA obstructive par précipitation intratubulaire lorsque les urines sont acides et concentrées. La prévention repose sur une alcalinisation des urines et l'utilisation de médicaments hypouricémiants (allopurinol, urate-oxydase).

• Désordres hydro-électrolytiques et acido-basiques

Kaliémie

Une hyperkaliémie fait courir un risque vital et doit être traitée en urgence par hémodialyse lorsqu'elle dépasse 6,5 mmol/L. Elle est consécutive à un défaut d'excrétion renforcée par :

- l'acidose métabolique qui favorise le transfert des ions potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (le taux intracellulaire de potassium est de 110 à 120 mmol/L) ;
- un hypercatabolisme postopératoire, post-traumatique (lyse musculaire traumatique ou rhabdomyolyse) ou consécutif à une chimiothérapie cytolytique des hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale).

L'hyperkaliémie doit être dépistée par des dosages plasmatiques répétés et par la surveillance du tracé électromyocardiographique pour déceler des anomalies caractéristiques :

- les ondes T deviennent pointues pour une kaliémie de 5,5 à 6 mmol/L ;
- au-dessus de 6 mmol/L, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire se manifestent par une augmentation de l'intervalle PR, puis une disparition de l'onde P et un élargissement du complexe QRS.

Plus rarement, une hypokaliémie peut être observée en cas de pertes digestives importantes, de tendance à l'alcalose, d'alimentation parentérale riche en glucides ou par suite d'une déplétion potassique efficace par hémodialyse.

Natrémie

Elle reflète l'état d'hydratation du malade. Une hyponatrémie de dilution (< 130 mmol/L) est habituelle en raison d'un défaut d'excrétion, d'une libération endogène due au

catabolisme protidique ou d'un apport excessif (perfusions IV). Une hyperhydratation peut se traduire par des vomissements, des troubles de la conscience et des œdèmes notamment pulmonaires ou cérébro-méningés.

Exceptionnellement, un état d'hypernatrémie peut résulter d'une perte d'eau isolée ou associée à un apport excessif de sodium (solutions hypertoniques). Il peut engendrer de graves conséquences cérébrales.

Calcémie

L'hypocalcémie est modérée (> 2 mmol/L), précoce (elle apparaît quelques jours après le début de l'IRA) mais constante. Elle est aggravée en cas de rhabdomyolyse et de pancréatite aiguë par formation de dépôts calciques dans les muscles lésés ou les tissus nécrosés. Une intoxication par l'éthylène glycol qui provoque la formation d'oxalate de calcium insoluble peut aussi provoquer une hypocalcémie. Une acidose associée, une hypoalbuminémie ou une résistance à l'action osseuse de la parathormone renforcent l'hypocalcémie. Cependant des crises de tétanie sévères pouvant aller jusqu'au coma, ne peuvent survenir que si la correction trop rapide de l'acidose entraîne une baisse brutale de la fraction ionisée du calcium plasmatique.

Une hypocalcémie potentialise également les risques cardiaques d'une hyperkaliémie.

Magnésémie

Une hypermagnésémie (1 à 2 mmol/L) asymptomatique est souvent notée en cas d'oligurie.

Phosphorémie

Une hyperphosphorémie constante, corrélée avec la diminution du débit de FG, accentue probablement l'hypocalcémie.

Désordres anioniques

On observe le plus souvent :

- une hypochlorémie consécutive à des pertes digestives ;
- une baisse des bicarbonates plasmatiques neutralisés par l'acidose métabolique ;
- une augmentation de la phosphatémie (1,5 à 2,5 mmol/L), des sulfates, des lactates en cas d'oligurie.

Désordres acido-basiques

Un état d'acidose métabolique est pratiquement constant en raison d'une production excessive d'ions H^+ , de sulfates, de phosphates, de lactates par catabolisme des protéines endogènes et d'un défaut de leur élimination. Un catabolisme élevé (traumatisme, intervention chirurgicale) associé à une oligurie va donc entraîner une acidose sévère.

Cependant, grâce aux bicarbonates plasmatiques qui s'abaissent rarement en dessous de 15 mmol/L et à la compensation respiratoire qui favorise l'élimination du CO_2 , le pH artériel reste habituellement stable et se maintient entre 7,30 et 7,35.

Par contre, le pH peut chuter brutalement en quelques minutes en dessous de 7,20-7,10 et menacer le pronostic vital, si un excès d'anions est généré (acidose lactique) en

cas de catabolisme sévère, aggravé de pertes importantes de bicarbonates par voie digestive (diarrhée) ou d'une insuffisance d'élimination du CO_2 par paralysie respiratoire ou pneumonie.

• Marqueurs de dénutrition

L'albuminémie et la préalbuminémie sont les deux principaux marqueurs biologiques de l'état nutritionnel. L'albumine, de par ses réserves importantes, sa demi-vie relativement longue et ses capacités de synthèse hépatique, constitue un marqueur tardif de dénutrition. Par contre, la préalbumine représente un marqueur précoce de malnutrition en raison de ses faibles réserves et de sa demi-vie courte. L'interprétation des deux dosages doit tenir compte de l'état d'hydratation et d'éventuelles perfusions d'albumine.

MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Le principal objectif du traitement de l'IRA est d'obtenir une récupération totale ou partielle de la fonction rénale provisoirement défaillante et d'éviter qu'elle ne se détériore davantage. Contrairement au caractère irréversible de l'IRC (insuffisance rénale chronique), certaines mesures thérapeutiques peuvent conduire, dans le cas de l'IRA, à une restauration rénale anatomique et fonctionnelle.

Les techniques mises en œuvre ont pour but :

- de traiter la ou les causes à l'origine de l'IRA lorsque cela est possible ;
- de prévenir ou corriger par un traitement symptomatique les désordres hydro-électrolytiques et les complications d'une rétention azotée qui surviennent lorsque l'urée sanguine dépasse 35 à 40 mmol/L ;
- de suppléer temporairement la fonction excrétrice des reins grâce à une technique d'épuration extrarénale intermittente ou continue lorsqu'un traitement symptomatique est insuffisant pour maintenir une homéostasie, corriger ou prévenir les manifestations du syndrome urémique et de ses complications.

Traitement symptomatique

Il a pour objectif :

- de rétablir une diurèse lorsque cela est possible,
- de maintenir un état hydro-électrolytique normal,
- de stabiliser la rétention azotée : urémie < 40 mmol/L et créatininémie $< 700-750$ μ mol/L.

Pour ces raisons, un traitement symptomatique ne peut être instauré que chez les malades à diurèse conservée et dont le catabolisme protéique est peu prononcé. Ce traitement va différer selon l'origine.

► Correction des hypovolémies

Dans les IRA prérénales ou fonctionnelles par hypovolémie, la base du traitement est constituée par le remplissage vasculaire pour compenser d'éventuelles pertes hydro-ioniques urinaires, digestives ou sudorales.

La restauration d'un volume circulant efficace peut être réalisée par :

- une augmentation des apports oraux lorsqu'ils sont possibles (la voie IV autorise la correction de déficits plus importants);
- les solutions de cristalloïdes : solution de chlorure de sodium à 0,9 %, Ringer lactate si la kaliémie l'autorise. Elles se distribuent dans les milieux extra- et intracellulaires. Leur pouvoir expandeur est faible. Les volumes administrés sont importants (minimum de 2 à 3 litres/24 heures en tenant compte des pertes éventuelles);
- le traitement approprié d'un état de choc;
- des concentrés globulaires, seulement lorsqu'il s'agit de pertes hémorragiques.

Remarque: le plasma frais congelé est strictement destiné à corriger les troubles de la coagulation et n'a pas d'indication pour le remplissage vasculaire.

► Correction des états d'hyperhydratation

À l'opposé de la situation précédente où l'IRA est induite par une hypovolémie, l'IRA peut entraîner une hyperhydratation extracellulaire ou globale par défaut d'excrétion de l'eau. L'utilisation d'un diurétique de l'anse à forte dose a alors pour but de transformer une IRA oligurique en IRA à diurèse conservée et de mieux contrôler l'état d'hydratation.

Le furosémide potentialise l'action vasodilatatrice rénale de la prostaglandine PGE 2 en inhibant sa dégradation. En inhibant les phénomènes de réabsorption au niveau de la branche large de l'anse de Henle, il diminue la consommation en oxygène du parenchyme rénal et les lésions ischémiques cellulaires.

Les posologies sont élevées :

- furosémide (*Lasilix*) : 250 à 1 500 mg en perfusion IV au rythme maximal de 0,06 mg/kg/min (environ 4 mg/min chez l'adulte);
- bumétanide (*Burinex*) : 5 à 10 mg en IV directe.

Pour maintenir une diurèse abondante, il peut être nécessaire de poursuivre l'administration du diurétique de l'anse, par voie orale ou parentérale :

- furosémide : 100 à 1 000 mg/24 heures;
- bumétanide : 5 à 20 mg/24 heures.

► Correction de l'hyperkaliémie

Chez un malade en IRA, lorsque la kaliémie atteint ou dépasse 6,5 mmol/L, un traitement doit être pratiqué en urgence en raison du risque élevé de troubles de la conduction ou d'arrêt cardiaque. La kaliémie doit être maintenue en dessous de 5,5 mmol/L.

L'hémodialyse représente le traitement le plus efficace en cas d'urgence ou de résistance aux autres traitements.

Autres traitements pouvant être associés entre eux :

- l'administration de calcium (20 à 30 mL de gluconate de calcium à 30 %) peut permettre de normaliser le tracé électrocardiographique. L'effet sur les troubles de la conduction est rapide mais transitoire. La digitalisation constitue une contre-indication;

- l'administration de 10 UI d'insuline ordinaire dans 500 mL de solution de glucose à 10 % a également un effet temporaire en faisant rentrer le potassium dans les cellules;
- la perfusion d'une solution de bicarbonate de sodium isotonique à 1,4 % ou hypertonique à 4,2 % ou molaire à 8,4 % (40 à 100 mL en 10 à 30 min) pour réduire les risques de surcharge volémique par apports excessifs d'eau et de sodium. La correction de l'acidose métabolique favorise le transfert du potassium plasmatique vers les cellules;
- la perfusion d'isoprénaline (*Isuprel*) en cas de bloc auriculo-ventriculaire complet;
- les résines échangeuses d'ions. L'hyperkaliémie peut être prévenue par l'administration régulière et systématique de résines échangeuses d'ions : polystyrène sulfonate de sodium (*Kayexalate*) administré par voie orale (15 g, 1 à 8 fois/jour ou en lavement : 30 à 50 g dans 100 mL d'une solution à 10 % de glucose pendant 4 à 10 heures).

Remarque: les solutés IV contenant du potassium (le Ringer lactate par exemple) sont évidemment formellement contre-indiqués.

► Correction de l'acidose métabolique

- l'acidose métabolique discrète compensée peut être corrigée temporairement par la perfusion d'une solution de bicarbonate de sodium dans l'attente d'un traitement par hémodialyse;
- lorsque l'acidose métabolique se double d'une insuffisance compensatoire respiratoire, elle est dite mixte. Le pH artériel peut alors s'abaisser très rapidement en dessous de 7,20 et les bicarbonates plasmatiques peuvent être inférieurs à 15 mmol/L. Dans ce cas, la perfusion d'une solution hypertonique de bicarbonate s'impose en urgence ainsi qu'une ventilation artificielle, seul moyen de sauver la vie du malade.

► Correction de la dénutrition

L'IRA se caractérise par une augmentation du catabolisme global et un détournement métabolique endogène au profit de la néoglucogénèse qui conduit à un état d'hypercatabolisme calorico-protidique.

Les besoins de base d'un malade en IRA sont de l'ordre de 35 kcal/kg/24 heures mais ils peuvent augmenter jusqu'à 50 kcal/kg/24 heures. Les glucides doivent couvrir de 50 à 60 % des besoins énergétiques, le reste étant apporté par les lipides. Les besoins azotés estimés en fonction de l'importance du catabolisme protéique nécessitent souvent des apports protéiques égaux ou supérieurs à 1,2 g/kg/24 heures pour maintenir une balance azotée neutre. Ils sont couverts par des apports d'acides aminés essentiels et non essentiels par voie parentérale. Cependant, chaque fois que cela est possible, une alimentation entérale doit être préférée car il est nécessaire de préserver le capital veineux et d'éviter un apport excessif d'eau et de substances acides. Le rapport calorico-azoté doit être proche de 150 kcal/g d'azote.

• **Causes de dénutrition due à l'épuration extrarénale**

Les techniques d'épuration extrarénale peuvent être source de dénutrition. Le caractère itératif du traitement entraîne des variations intermittentes de l'état d'hydratation, de l'osmolarité et une instabilité hémodynamique qui favorisent le catabolisme. L'activation permanente ou discontinue de certains éléments constitutifs du sang (leucocytes, plaquettes, facteurs de la coagulation, complément) par le contact avec le circuit de dialyse (lignes artériovoineuses, membrane, liquide de dialyse, résidus de produits de stérilisation) participent aussi à l'hypercatabolisme. De même, les pertes sanguines (prélèvements, restitution incomplète du circuit sang en fin de séance, hémolyse, hémorragie digestive) et les pertes de nutriments éliminés ou adsorbés par la membrane jouent également un rôle dans les pertes caloriques.

► **Traitement de la thrombopathie**

Comme dans l'IRC, la thrombopathie est souvent latente. En cas de risque hémorragique élevé ou avant et après une biopsie ou une intervention chirurgicale, l'allongement du temps de saignement doit être corrigé par :

- une perfusion de DDAVP (Desaminated D-Arginine Vasopressine ou desmopressine *Minirin*) à la dose de 0,3 µg/kg (ou 10 µg/m² de surface corporelle) dilués dans 50 mL de NaCl à 0,9 % et perfusés en 30 min ;
- la transfusion de culots globulaires.

► **Prévention des hémorragies digestives**

Dans certaines situations graves, les hémorragies digestives peuvent être prévenues par des antiulcéreux gastriques comme les anti-H₂ (cimétidine, ranitidine, famotidine) ou des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole) mais leur intérêt est controversé.

Techniques d'épuration extrarénale

► **Indications de la dialyse dans l'IRA**

Le traitement par dialyse d'une IRA peut avoir un caractère :

- d'**extrême urgence** s'il s'agit :
 - d'une hyperkaliémie sévère (> 6,5 mmol/L) asymptomatique ou objectivée par des anomalies du tracé de l'ECG, une faiblesse musculaire,
 - d'une acidose décompensée (l'objectif est de maintenir un pH et une réserve alcaline physiologiques),
 - d'un hypercatabolisme,
 - d'une surcharge hydrosodée qui reflète une hyperhydratation extracellulaire ou globale avec œdème viscéral (surtout œdème aigu pulmonaire),
 - d'une hypertension maligne,
 - d'une intoxication (à condition que le toxique responsable soit dialysable) ;
- d'**urgence différée** lorsqu'un syndrome urémique se manifeste par des anomalies biologiques et/ou cliniques (troubles de la conscience, troubles digestifs, signes hémorragiques, péricardite) ;

- **prophylactique** en cas d'IRA prolongée pour assurer une élimination de l'eau et maintenir les principales constantes biologiques à des niveaux acceptables :

- taux d'urémie en dessous de 30-35 mmol/L,
- créatininémie inférieure à 400 µmol/L,
- kaliémie comprise entre 3,5 et 5,5 mmol/L,
- taux de bicarbonates plasmatiques supérieur à 18 mmol/L.

Dans le cas d'une épuration discontinue, la dialyse doit être efficace et programmée pour prévenir la récurrence de signes cliniques.

Remarque : le traitement par épuration extrarénale peut en lui-même retarder la récupération d'une fonction rénale normale pour deux raisons :

- l'apparition d'épisodes hypotensifs ;
- l'activation du complément et des neutrophiles au contact de certaines membranes de dialyse qui pourrait aggraver les lésions rénales.

► **Généralités sur les techniques d'épuration extrarénale**

Les indications qui conduisent à la mise en œuvre de techniques d'épuration extrarénale pour traiter une IRA sont plus larges que la seule suppléance de la fonction rénale défaillante. Il est notamment nécessaire :

- de contrôler la surcharge hydrosodée en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement diurétique ;
- de contrôler des désordres ioniques graves comme l'hyperkaliémie ;
- d'éliminer certaines toxines ou cytokines produites par une infection.

• **Techniques intermittentes ou continues : avantages et inconvénients**

Le choix est guidé par la stabilité hémodynamique du malade. Les techniques discontinues (hémodialyse essentiellement, hémofiltration, hémodiafiltration) sont efficaces et plus aisées à mettre en œuvre mais non adaptées aux états de détresse hémodynamique.

Les techniques en continu (principalement l'hémofiltration veino-veineuse continue ou HVVC) permettent un meilleur contrôle de l'état d'hydratation, une meilleure tolérance hémodynamique et une non-limitation des apports nutritionnels.

Les contraintes sont représentées par :

- la nécessité d'une anticoagulation permanente surtout lorsque les débits sanguins sont faibles ;
- un contrôle hydro-électrolytique constant ;
- une aseptie rigoureuse ;
- une surveillance attentive et permanente.

• **Voie d'abord vasculaire**

La difficulté majeure de mise en œuvre des techniques d'épuration extrarénale est la réalisation d'une circulation extracorporelle du sang à partir d'une voie d'abord vasculaire pour obtenir un débit suffisant (> 250 mL/min). Dans le cas de l'IRA, la voie d'abord temporaire est le plus souvent réalisée au moyen d'un cathéter spécial de fort calibre inséré dans une veine centrale (fémorale, sous-clavière,

jugulaire). La réalisation, au moyen d'une prothèse, d'un shunt artério-veineux externe (shunt de Quinton-Scribner) entre une artère et une veine radiale ou du dos du pied a permis, au début des années 1960, les premières dialyses. Malgré un bon débit et une bonne longévité, elle est pratiquement abandonnée à cause des risques infectieux et de la détérioration définitive des vaisseaux.

L'IRA pouvant devenir chronique et nécessiter la création d'une fistule artério-veineuse au niveau de l'avant-bras, il est nécessaire de préserver le capital veineux du malade en ne pratiquant ni prise de sang, ni cathétérisme à ce niveau.

• Anticoagulation du circuit sanguin extracorporel

L'anticoagulant le plus utilisé est l'héparine. Au début d'une séance d'hémodialyse, la dose de charge est de 25 à 30 UI (unités d'héparine standard)/kg de poids suivi d'un débit de 250 à 1 000 UI/h suivant le poids du malade, délivrées à la seringue électrique. La posologie est adaptée au débit sanguin, au poids du malade, au type de membrane et au risque hémorragique. Si ce dernier est élevé, il peut être réduit par l'injection d'une seule dose de charge d'HBPM (héparine de bas poids moléculaire) à raison, par exemple, d'environ 1 mg/kg d'énoxaparine ou *Love-nox* en début de séance.

D'autres techniques peuvent être utilisées (citrate de sodium), prostacycline, héparinisation régionale du circuit avec neutralisation par de la protamine du retour veineux) mais la technique la plus simple, en cas de risque hémorragique, est de réaliser une dialyse sans anticoagulant en prenant les précautions suivantes :

- utilisation de membranes à faible pouvoir thrombogène ;
- rinçage régulier du circuit par du NaCl à 0,9 % (100 mL toutes les 30 minutes) ou une solution de glucose à 5 %.

Remarque : la dialyse péritonéale a comme avantage de ne pas nécessiter l'utilisation d'anticoagulants ; elle peut être utilisée dans ces indications. lorsqu'en cas d'hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée, toute anticoagulation est contre-indiquée.

• Choix des membranes de dialyse

Les propriétés des membranes de dialyse peuvent influencer l'évolution de l'IRA en raison d'effets directs bénéfiques (adsorption d'endotoxines, épuration de certaines cytokines dans les états inflammatoires et/ou infectieux graves) ou nocifs (réaction inflammatoire consécutive à l'activation du système du complément qui entraîne la sécrétion de cytokines par les monocytes et la libération par les polynucléaires neutrophiles de radicaux oxygénés actifs et d'enzymes protéolytiques).

L'activation du complément est surtout provoquée par les nombreux groupements hydroxyles situés à la surface des membranes celluloseuses. Elle est fortement diminuée lorsque les groupements hydroxyles de ces membranes sont substitués par des radicaux acétates. L'activation du complément est encore beaucoup plus faible avec des membranes synthétiques qui ne possèdent pas de groupements hydroxyles. La précarité du malade en IRA et des résultats d'études cliniques contrôlées montrant notamment une

diminution de la mortalité plaident en faveur du choix de membranes synthétiques (polyacrylonitrile, polyamide, polysulfone, polycarbonate, etc.) et sont défavorables à l'utilisation des membranes en cuprophane.

► Méthodes intermittentes

• Hémodialyse itérative

Son principe est schématisé sur la figure 57.1 et développé plus en détail dans le paragraphe sur le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Sa tolérance hémodynamique peut être mauvaise si le taux d'ultrafiltration trop important entraîne une perte hydrique et des variations d'osmolalité rapides et brutales. En général, des séances de 3 à 4 heures sont réalisées tous les 2 jours. La première séance de traitement de l'IRA doit être brève (environ 2 heures) pour éviter les risques de troubles neuropsychiques graves résultant d'une épuration trop rapide de l'urée (création d'un déséquilibre osmotique par hypo-osmolarité plasmatique relative) et d'une correction trop brutale de l'acidose métabolique. Le principal risque nécessitant l'interruption d'une séance concerne une hypotension ou un collapsus.

• Hémofiltration et hémodiafiltration itératives

Ces techniques intermittentes sont de plus en plus utilisées pour le traitement de l'IRA car elles permettent une élimination par convection plus efficace des toxines urémiques de poids moléculaire élevé alors que l'hémodialyse favorise principalement l'élimination par diffusion des toxines de faible poids moléculaire. Actuellement, en réanimation, l'hémofiltration (HF) représente entre 60 et 68 % des techniques d'épuration utilisées. En dehors d'une meilleure tolérance hémodynamique et d'un meilleur contrôle métabolique qui autorise une plus grande liberté des apports nutritionnels, le rapide développement de l'HF en réanimation peut s'expliquer par des raisons techniques comme une plus grande facilité d'utilisation des générateurs et l'absence d'un traitement d'eau.

► Méthodes continues à bas ou haut débit

Par rapport aux techniques intermittentes, l'hémofiltration et l'hémodiafiltration continues à bas ou haut débit constituent des méthodes « plus douces ». Grâce à une épuration progressive, elles permettent une plus grande stabilité par un meilleur équilibre entre les différents secteurs de l'organisme notamment vasculaires et extravasculaires. Ces méthodes continues font courir moins de risques cardiovasculaires. Leur description est détaillée sur les figures 57.2 et 57.3. Elles sont mises en œuvre pour des séances prolongées sur 12, 24 ou même 48 heures.

• Hémofiltration artério-veineuse continue

L'hémofiltration artério-veineuse continue ou CAVH (continuous arteriovenous hemofiltration) constitue la première technique convective d'épuration continue. Grâce au gradient de pression entre l'artère et la veine (figure 57.2), il est possible d'obtenir dans l'hémofiltre, de manière autonome, un débit sanguin (50 à 120 mL/min) capable de générer spontanément un ultrafiltrat plasmatique de l'ordre de 5 à 20 mL/min (soit 7 à 30 L/24 heures).

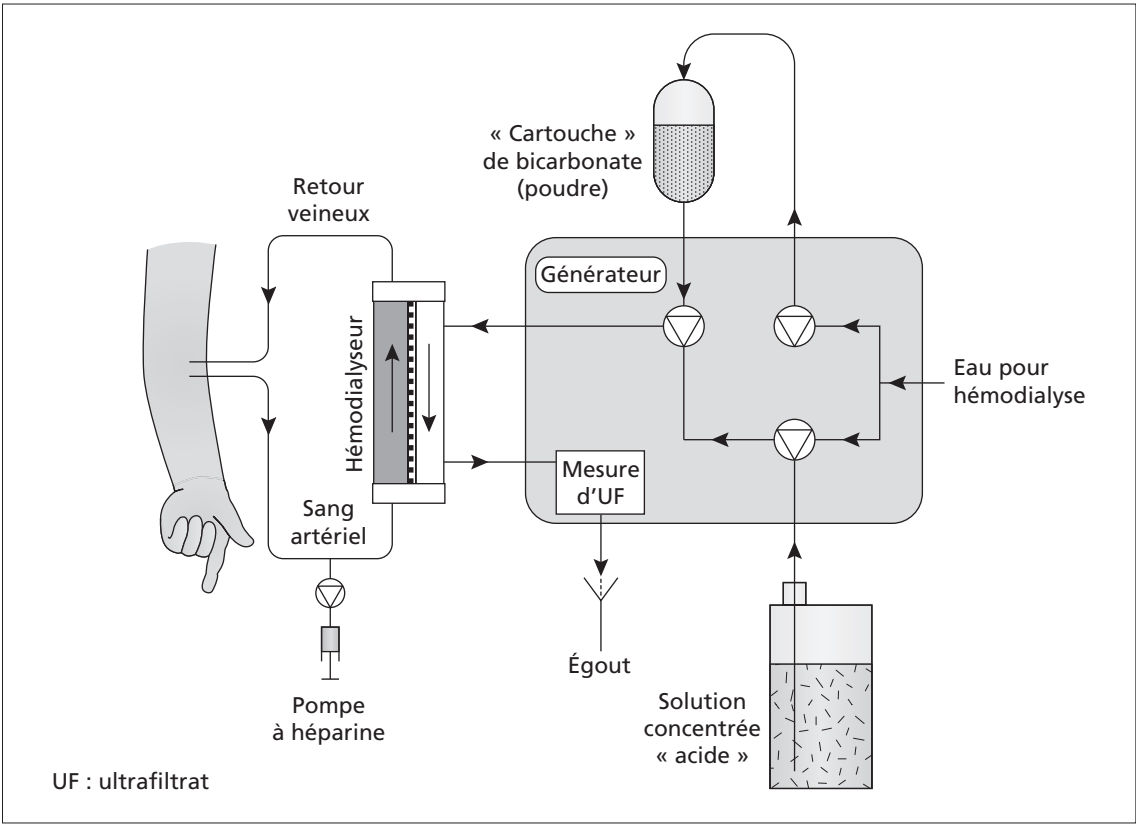


Figure 57.1. Schéma de principe de la technique d'hémodialyse.

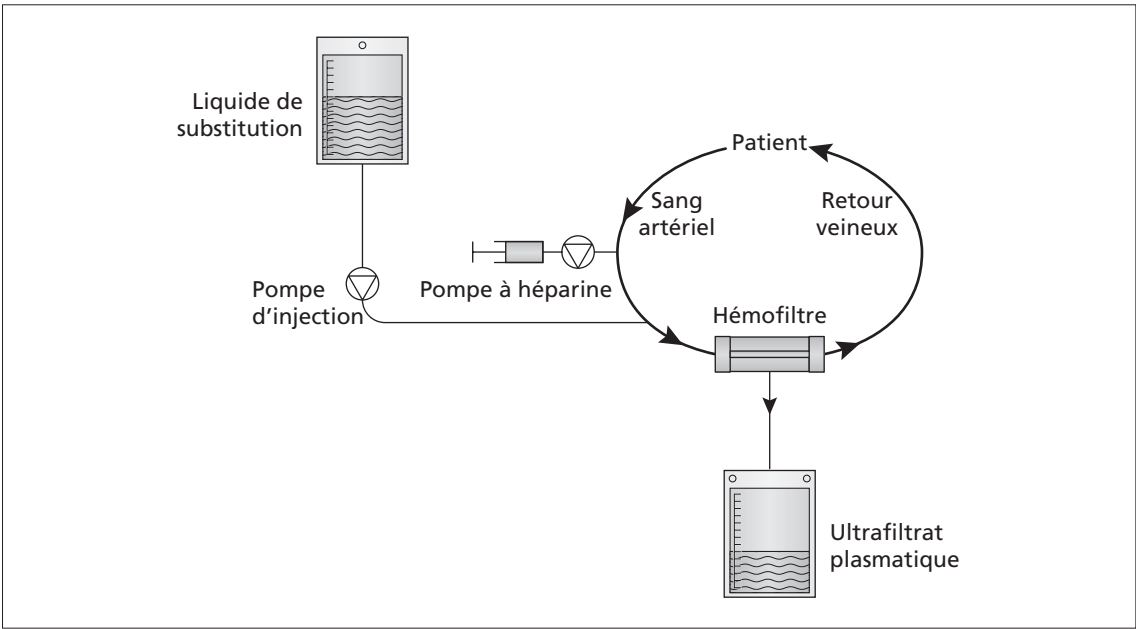


Figure 57.2. Hémofiltration artério-veineuse continue avec injection en prédilution.

Des molécules de haut poids moléculaire peuvent ainsi être éliminées sur un mode purement convectif.

L'importance des pertes hydro-électrolytiques nécessite l'injection continue d'un liquide de substitution stérile et apyrogène. Cette injection se situe souvent en amont de l'hémofiltre (prédilution) pour diminuer les risques de thrombose.

Cette méthode a pour avantage d'être bien tolérée sur le plan hémodynamique et d'avoir un faible coût mais sa capacité d'épuration des petites molécules est faible.

Plusieurs améliorations ont été apportées à cette technique purement convective pour réduire les risques liés à l'abord artériel et améliorer l'efficacité de l'épuration en ajoutant un échange diffusif (hémodiafiltration).

• Hémodiafiltration et hémodiafiltration veino-veineuse continues

L'utilisation d'une pompe sur le circuit extracorporel a permis de conserver un gradient de pression et de remplacer l'abord artériel de la technique CAVH par une voie veino-veineuse (*Continuous Venovenous Hemofiltration – CVVH*). Cette modification a rendu la technique CVVH :

- plus sûre en réduisant les risques hémorragiques (abord artériel remplacé par un abord veineux);
- plus efficace en augmentant le volume d'ultrafiltrat (échanges de 10 à 40 L/24 heures);
- mieux contrôlée en s'affranchissant des variations de pression artérielle.

L'efficacité de l'épuration a été améliorée par la circulation à contre-courant d'un liquide de dialyse (CVVHDF : *Continuous Venovenous Hemodiafiltration* – figure 57.3). La combinaison des phénomènes de convection et de dif-

fusion a permis d'augmenter la capacité d'épuration de cette technique mais en conservant une clairance inférieure à la technique d'hémodialyse (HD). Pour cette raison, elle doit être pratiquée en continu, ce qui lui permet d'être mieux tolérée que l'HD.

• Dialyse péritonéale (DP)

Elle est peu utilisée pour le traitement de l'IRA en raison de sa moindre efficacité par rapport aux techniques d'hémofiltration et d'hémodialyse (24 heures de dialyse péritonéale sont théoriquement équivalentes à 4 heures d'hémodialyse). La DP présente cependant plusieurs intérêts :

- biocompatibilité de la membrane d'échange constituée par le péritoine;
- importance de l'irrigation sanguine du péritoine (le débit mésentérique est d'environ 200 mL/min);
- absence d'anticoagulation;
- capacité à éliminer plusieurs litres d'eau par jour chez un malade hyperhydraté grâce à l'introduction de dialysat hypertonique dans la cavité péritonéale;
- simplicité de la technique nécessitant une surveillance réduite en raison des faibles variations hémodynamiques, volémiques et osmotiques;
- préservation d'une fonction rénale résiduelle.

Le renouvellement cyclique du dialysat (DP automatique) augmente le coût mais permet d'améliorer le débit des échanges et de réduire les manipulations qui accroissent les risques infectieux.

Les principaux inconvénients de la DP demeurent le risque infectieux, l'hyperglycémie provoquée par le glucose contenu dans le dialysat hyperosmotique et l'immobilisation prolongée.

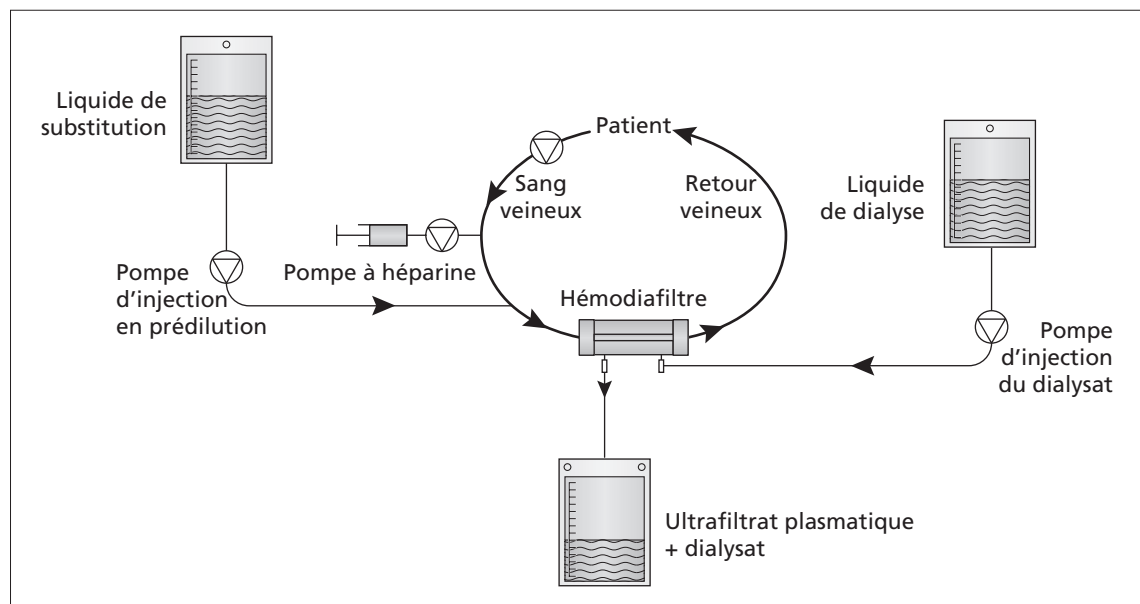


Figure 57.3. Hémodiafiltration veino-veineuse continue.

CONCLUSION

L'IRA est une pathologie relativement fréquente dont le pronostic reste sombre et a peu évolué depuis une vingtaine d'années malgré des progrès techniques importants. Cette faible amélioration s'explique par la prise en charge de malades de plus en plus âgés et aux pathologies associées de plus en plus lourdes.

Pour prévenir les risques d'une nouvelle dégradation rénale, il est nécessaire d'arrêter, dans la mesure du possible, tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques. Les posologies des médicaments à élimination rénale doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine grâce à des tables ou en contrôlant leurs concentrations sanguines.

Un état d'hydratation correct doit être restauré et les épisodes hypotensifs évités.

L'hyperkaliémie et l'acidose doivent être recherchées et traitées.

La prévention et la recherche des complications infectieuses sont primordiales car elles représentent la première cause de décès des IRA.

Lorsque des mesures médicales s'avèrent insuffisantes pour corriger les troubles hydro-électrolytiques et prévenir les conséquences physiologiques d'une surcharge azotée, une technique d'épuration extrarénale (intermittente ou continue) doit être instaurée.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

GÉNÉRALITÉS

Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se manifeste par une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle résulte d'une destruction anatomique irréversible des unités fonctionnelles des reins : les néphrons.

Cette destruction se traduit par une altération des fonctions rénales :

- d'excrétion (élimination des déchets et maintien de l'homéostasie du milieu intérieur) ;
- de sécrétion endocrine ;
- de métabolisation.

L'importance du nombre de néphrons (estimé à un million dans chacun des reins) et la nature de la néphropathie initiale (d'origine héréditaire comme la polykystose rénale ou acquise), expliquent un rythme de progression plus ou moins rapide de la maladie rénale.

Entre le début de l'apparition d'une IRC et son installation à un stade avancé le délai peut être très variable. Une fois établie, l'insuffisance rénale est rarement stable. À partir d'un certain degré de destruction des néphrons, l'évolution de la maladie dans le sens d'une aggravation jusqu'au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est quasiment inéluctable.

Évaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la perte de la fonction rénale et donc du nombre de néphrons encore fonctionnels est estimée par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le diagnostic d'une IRC est porté lorsque les capacités de filtration glomérulaire sont réduites de plus de 75 %.

Des méthodes basées sur la mesure des capacités rénales d'élimination de composés exogènes (l'inuline, le Iothalamate marqué à l'iode 125, l'acide éthylène diamine penta-acétique marqué au chrome 51) sont précises mais trop longues et complexes pour être utilisées en routine.

Le taux plasmatique d'urée est un mauvais marqueur de la filtration glomérulaire car il est fonction des apports et du catabolisme protéique ainsi que de l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui influence l'importance de sa réabsorption tubulaire.

En pratique, cette réduction du DFG est appréciée par la mesure de la clairance d'un marqueur endogène produit par la masse musculaire, constant d'un jour à l'autre pour un même individu et uniquement filtré par le glomérule : la créatinine.

Cependant, l'estimation de la clairance de la créatinine peut être faussée par une augmentation de la sécrétion tubulaire de la créatinine en cas d'IRC sévère qui conduit à surestimer l'importance de la filtration glomérulaire.

Une classification de l'IRC en stades de sévérité (tableau 57.2) est basée sur le niveau du DFG dont la valeur normale chez l'adulte jeune est de 120 mL/min/1,73 m² de surface corporelle.

Tableau 57.2. Évaluation du degré de l'IRC en fonction de la clairance de la créatinine.

Fonction rénale normale	DFG : 120 mL/min/1,73 m ²
IRC modérée	DFG : 30 à 60 mL/min/1,73 m ²
IRC sévère	DFG : 15 à 29 mL/min/1,73 m ²
IRC terminale	DFG : < 15 mL/min/1,73 m ²

Pour un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², tous les individus sont considérés comme insuffisants rénaux chroniques qu'ils aient ou non des marqueurs d'atteinte rénale. Au-dessus d'un DFG de 60 mL/min/1,73 m², les anomalies biologiques persistantes (supérieures à 3 mois) doivent être prises en compte pour le diagnostic.

Par ailleurs, la valeur de la créatininémie peut également constituer un indicateur faussement rassurant car elle ne commence à augmenter que lorsque le DFG a diminué de moitié. En effet, la relation entre le taux de créatinine plasmatique et le DFG n'est pas linéaire.

La clairance de la créatinine peut être mesurée par le recueil des urines de 24 heures ou calculée à partir du taux de créatininémie. La fiabilité du recueil urinaire peut être contrôlée par le calcul de la production attendue de créatinine urinaire d'après une formule qui prend en compte l'âge et le poids du patient :

$(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}/5$.

Créatinine, urée et interférences médicamenteuses

Des médicaments peuvent modifier les taux plasmatiques de créatinine et/ou d'urée sans que cela ne traduise une modification de la fonction rénale (tableau 57.3).

Le triméthoprime et la cimétidine peuvent par exemple augmenter le taux plasmatique de créatinine de 0,4 à 0,5 mg/dL (35 à 40 µmol/L) par inhibition compétitive de sa sécrétion tubulaire.

Certains médicaments peuvent aussi interférer avec la technique de dosage de la créatinine.

Évaluation de la fonction rénale

La formule la plus utilisée pour évaluer le débit de filtration glomérulaire est celle de Cockcroft et Gault qui tient compte de l'influence de l'âge et du poids sur la créatinine plasmatique.

Cependant elle tend à sous-estimer fortement le DFG chez les malades de plus de 65 ans en accordant une trop grande importance à l'âge. Cela conduit à classer à tort des malades comme IRC.

Inversement, la formule de Cockcroft et Gault surestime le DFG chez les obèses. La prise en compte de la surface corporelle d'après la taille permet d'améliorer l'estimation du DFG.

Formule de Cockcroft et Gault :

DFG = $(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} \times K$

K = 0,8 pour un homme

K = 0,85 pour une femme

Remarque : La valeur de K varie en fonction de la race. Pour des sujets ayant les mêmes caractéristiques (âge, sexe, poids), le DFG d'un patient de race noire est légèrement supérieur d'un facteur 1,18 au DFG d'un patient de race blanche.

Une nouvelle formule utilisée dans l'étude MDRD (*Modification of the Diet in Renal Diseases*) permet d'obtenir une mesure fiable de l'évaluation du DFG.

Formule MDRD :

DFG = $186 \times (\text{créatininémie en mg/dL})^{-1,154} \times (\text{âge en années})^{-0,203} \times K$

K = 1 pour un homme

K = 0,742 pour une femme

Remarques :

- une IRC ne s'installe que lorsque le processus pathologique atteint simultanément les deux reins. Un seul rein a la capacité d'assurer la totalité des fonctions rénales. C'est cette capacité qui autorise la transplantation rénale à partir de donneurs vivants ;
- la réduction néphronique se manifeste toujours par une diminution de la taille des reins à l'exception de la maladie polykystique qui est la plus fréquente des maladies héréditaires rénales (10 % des IRCT en France).

Épidémiologie

En France, en 2003, la prévalence du nombre de malades parvenus au stade de l'IRCT était de 866 pmh (patients par million d'habitants) soit un nombre de patients IRC qui comprenait 30 882 patients dialysés et 21 233 patients transplantés rénaux.

Bien que cette prévalence soit moins élevée que celle du Japon (1 726 pmh) ou des États-Unis (1 446 pmh), elle figure cependant parmi les plus élevées du monde (918 pmh en Allemagne et 840,9 pmh en Grèce).

Parmi la totalité des malades IRCT, la proportion des malades dialysés (hémodialyse et dialyse péritonéale) est sensiblement la même en France (60 %), au Canada (59 %), en Belgique (57 %), en Australie (56 %), au Royaume-Uni (54 %) et en Nouvelle-Zélande (50 %).

Les maladies rénales sont deux fois plus fréquentes chez l'homme que chez la femme dans toutes les tranches d'âge. Cette fréquence augmente même jusqu'à un facteur 3 au-delà de 75 ans.

L'IRCT augmente en effet avec l'âge. Elle est près de 30 fois plus élevée dans la tranche 45 à 65 ans que dans celle de 0 à 20 ans. Le vieillissement de la population,

Tableau 57.3. Médicaments susceptibles de modifier les taux plasmatiques de créatinine et/ou d'urée.

Mécanisme impliqué	Médicament
Augmentation de la créatinine plasmatique	
Interférence avec la sécrétion tubulaire de créatinine	Triméthoprime, cimétidine, probénécide, triamtrène, amiloride, spironolactone, antihistaminiques H2
Interférence avec le dosage de la créatinine	Acide ascorbique, céphalosporine, flucytosine, lévodopa, méthildopa
Baisse de la créatinine plasmatique	
Diminution de la masse musculaire	Corticostéroïdes
Augmentation de l'urée plasmatique	
Augmentation du catabolisme	Corticostéroïdes, tétracyclines
Interférence avec le dosage de l'urée	Sulfonamide, tétracyclines
Diminution de l'urée plasmatique	Acide ascorbique, lévodopa, streptomycine

en favorisant l'apparition de certaines néphropathies diabétiques (notamment non insulino-dépendantes) et vasculaires entraîne une augmentation du nombre de patients âgés atteints d'IRCT.

L'âge moyen des malades en début de traitement est passé en 20 ans (de 1977 à 1997) de 47 à 63 ans. Cette progression tend cependant à ralentir car en 2003, un recensement de l'ensemble des malades dialysés en France faisait apparaître un âge moyen de 67 ans (10,1 % étaient traités depuis moins de 6 mois, 30,1 % depuis moins de 18 mois et 25,8 % depuis plus de 6 ans). Cette évolution L'évolution de la moyenne d'âge des patients IRCT résulte d'une part de l'augmentation du nombre de sujets âgés parvenus au stade d'IRCT et également d'une diminution du nombre de jeunes malades mis en dialyse, grâce essentiellement à la prévention qui a réduit l'incidence et la gravité de la maladie. Sur le plan économique, le traitement de l'IRCT représente un problème majeur de santé publique. En France le traitement de l'IRCT représente 2 % du total des dépenses de santé soit près de 2 milliards d'euros. Aux États-Unis, 6,7 % du budget total de la santé est consacré au traitement de l'IRCT.

Causes de l'insuffisance rénale chronique

Dans 80 % des cas, l'atteinte du parenchyme rénal est la conséquence de néphropathies primitives, c'est-à-dire de maladies qui affectent exclusivement les reins et l'appareil urinaire. Ces maladies sont relatives à des lésions glomérulaires (glomérulopathies primitives), interstitielles (néphrites interstitielles) ou vasculaires (néphropathies vasculaires).

Au cours des 20 dernières années, l'épidémiologie de l'IRC s'est modifiée. Les glomérulopathies qui représentaient les causes les plus fréquentes d'IRC (environ 30 % des atteintes rénales en 1970), ont diminué (20 % en 1996) avec une fréquence accrue des néphropathies diabétiques (12 %) et vasculaires (20 %). Le dépistage et le traitement précoce des uropathies malformatives ont diminué la fréquence des néphropathies interstitielles. L'éradication systématique des foyers infectieux ORL, respiratoires et cutanés a réduit la fréquence des glomérulopathies et le retrait de la phénacétine a permis la quasi-disparition des néphropathies dues aux abus d'analgésiques.

► Glomérulopathies

La plus fréquente est la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (ou maladie de Berger) qui représente une des premières causes d'IRCT chez l'adulte jeune. Ce dernier est également plus concerné par les glomérulonéphrites par anticorps antimembrane basale (ou syndrome de Goodpasture). D'autres maladies comme la glomérulonéphrite extramembraneuse touchent préférentiellement les sujets âgés et plus les hommes que les femmes.

► Néphropathies interstitielles

Les principales causes sont représentées par :

- les uropathies malformatives ;

- les obstructions chroniques des voies excrétrices (adénome prostatique, lithiase) ;
- certaines prises prolongées de médicaments.

Les néphropathies interstitielles ayant pour origine une néphropathie de reflux devraient régresser grâce à une prise en charge plus précoce des reflux vésico-urétéraux chez l'enfant et des maladies lithiasiques chez l'adulte.

Les médicaments et les toxiques qui sont à l'origine des principales néphropathies interstitielles chroniques, agissent au niveau des vaisseaux (ischémie par vasoconstriction) et des cellules tubulaires épithéliales. Pour certains médicaments comme les analgésiques, il existe une toxicité liée à la dose.

Néphropathie tubulo-interstitielle ischémique. — Elle peut être provoquée principalement par le lithium et la ciclosporine. Si le traitement est de courte durée, l'atteinte ischémique régresse après l'arrêt des médicaments ; par contre, lorsque le traitement est poursuivi plusieurs mois, voire plusieurs années comme c'est le cas pour la ciclosporine, l'IR peut persister. En effet, au cours des 10 ans qui suivent une transplantation cardiaque, 5 à 10 % des malades greffés développent progressivement une IR due au traitement immunodépresseur par la ciclosporine.

D'autres médicaments peuvent entraîner des néphropathies interstitielles. Il s'agit d'anti-inflammatoires (mésalazine) ou d'analgésiques (phénacétine, paracétamol, aspirine, antipyrine), consommés de manière excessive. Dans ce dernier cas, les malades IRC sont le plus souvent des femmes qui, en raison de céphalées et/ou d'arthralgies chroniques, ont été amenées à consommer des quantités importantes de phénacétine (3 à 30 kg) sur des périodes de 5 à 30 ans. Si le retrait en France, dans les années quatre-vingt, de tous les médicaments contenant de la phénacétine, a entraîné une disparition progressive de ce type de néphropathie, la consommation régulière de paracétamol (au-delà d'une dose cumulée de 5 000 comprimés) double le risque d'IRCT ; ce risque est multiplié par 8 lorsque le paracétamol est associé aux AINS.

Enfin, certains médicaments généralement responsables de nécroses tubulaires aiguës peuvent parfois, en cas de traitement prolongé ou à doses excessives, entraîner une destruction irréversible des néphrons.

Des néphropathies tubulo-interstitielles toxiques peuvent ainsi résulter d'un traitement par :

- des antibiotiques (aminosides le plus souvent) ;
- des produits de contraste iodés ;
- des anticancéreux comme les nitroso-urées (streptozocine, CCNU, méthyl-CCNU, BCNU), le cisplatine, le cyclophosphamide.

Certaines néphropathies interstitielles chroniques peuvent être provoquées par l'absorption d'une mycotoxine (ochratoxine), contaminant naturel de céréales dans les pays du Maghreb et des Balkans, ou de préparations amaigrissantes à base d'herbes chinoises (*Stephania tetrandra*), ou par le contact prolongé avec des métaux lourds (plomb, cadmium, vapeurs de mercure).

► Néphropathies vasculaires

Leur prévalence est en augmentation du fait du recrutement de malades de plus en plus âgés. Les causes les plus fréquentes sont une HTA, une sténose athéromateuse des artères rénales, une embolie rénale de cholestérol provoquée par des interventions vasculaires (chirurgie, angiographie, angioplastie) ou un traitement médicamenteux (traitements à base d'anticoagulants, traitement fibrinolytique).

► Atteintes rénales consécutives à des maladies systémiques

Les maladies systémiques, c'est-à-dire celles qui affectent l'ensemble de l'organisme sont plus rarement à l'origine d'IRCT (20 à 23 %) et concernent surtout le diabète (8 à 12 %) et l'amylose (4 à 6 %). L'HTA constitue un facteur de risque majeur de la dégradation de la fonction rénale.

Un nombre croissant d'IRCT est une conséquence de l'augmentation de la prévalence du diabète sucré dans la population des pays industrialisés. En France, parmi les 80 nouveaux malades en IRCT/million d'habitants/an, 8 ont un diabète non insulinodépendant (type II) et 2 un diabète insulinodépendant (type I). Actuellement, le développement d'une néphropathie diabétique peut être prévenu efficacement par un traitement par un IEC qui permet de corriger simultanément l'HTA systémique et l'hyperfiltration glomérulaire qui apparaît au début de l'atteinte rénale diabétique.

► Néphropathies héréditaires

Leur fréquence est restée stable (8 à 12 % des causes d'IRCT). La polykystose rénale représente la majorité (80 %) des néphropathies héréditaires mais elle peut rester longtemps asymptomatique et ne pas nécessairement évoluer vers une IRCT. Environ 50 % des personnes atteintes de maladie polykystique ont une espérance de vie normale et n'ont pas recours à un traitement de l'IRCT.

► Autres causes de néphropathies

Dans de nombreux cas, les causes d'IRC ne peuvent pas être identifiées car en raison d'une découverte trop tardive, les altérations viscérales sont trop importantes.

Parmi les causes d'IRC, figurent les conséquences des « séquelles » d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). Le taux de mortalité des malades atteints d'IRA est voisin de 50 %. Parmi les malades survivants, environ 10 % conservent une fonction rénale altérée.

PHYSIOPATHOLOGIE

Capacités d'adaptation fonctionnelle des néphrons « sains »

Le rein est le seul organe qui a la capacité physiologique d'adapter l'excrétion d'une substance en fonction de son apport quotidien. En cas d'IRC, cette capacité d'adaptation s'exerce également en fonction des néphrons restants.

Les lésions n'affectent pas simultanément tous les néphrons mais ceux qui sont altérés sont définitivement exclus du point de vue fonctionnel. Ils n'ont pas le pouvoir de se régénérer.

Les néphrons « sains » résiduels, dont le nombre est minime dès le stade d'une IRC modérée, s'hypertrophient sous l'influence de facteurs de croissance, pour maintenir les capacités d'excrétion du rein et assurer l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale. Le maintien de l'homéostasie reste en effet possible tant que la perte des néphrons fonctionnels n'excède pas 90 % du capital de départ.

Cette remarquable capacité d'adaptation fonctionnelle des néphrons restants par augmentation du DFG, réduction de la réabsorption tubulaire et/ou augmentation de la sécrétion tubulaire a cependant pour conséquence d'accélérer la dégénérescence des néphrons « sains » restants et de dissimuler l'importance de l'insuffisance rénale.

Malgré cette adaptation, il s'installe un syndrome urémique qui représente l'ensemble des symptômes et des signes cliniques provoqués par les anomalies métaboliques de l'IRC. Cette capacité d'adaptation des néphrons explique le diagnostic souvent tardif de la maladie qui limite d'autant plus les possibilités d'un traitement préventif. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette prise en charge tardive :

- le caractère asymptomatique de l'IRC ;
- l'âge souvent élevé du patient ;
- l'existence de pathologies associées.

Dans 20 à 35 % des cas, les patients admis en dialyse sont adressés à un néphrologue moins de 6 mois avant la première séance de dialyse. Pour près de 40 % d'entre eux, la première séance est réalisée en urgence. Cette prise en charge tardive explique une mortalité plus élevée au cours de la première année de traitement.

Syndrome urémique

L'IRC ne se réduit pas seulement aux conséquences de la perte de la fonction excrétrice du rein et à l'accumulation dans l'organisme des substances normalement éliminées dans l'urine et qui ne peuvent plus être filtrées par le glomérule. Pour comprendre toutes les manifestations cliniques et biologiques engendrées par une IRC, il est nécessaire de considérer l'ensemble des fonctions physiologiques rénales. Le rein étant à la fois une glande endocrine (érythropoïétine, angiotensine, etc.) et le site d'action de plusieurs hormones (parathormone, calcitonine, aldostérone, etc.), une déficience des capacités anaboliques et cataboliques du parenchyme rénal vis-à-vis de ces hormones ou d'autres molécules (la métabolisation par exemple de la vitamine D₃ en un dérivé actif : le calcitriol) entraîne des dérèglements physiologiques importants. Ces dérèglements affectent notamment l'érythropoïèse, le contrôle de la pression sanguine, les métabolismes lipidiques, phosphocalciques et l'équilibre acido-basique.

L'ensemble de ces dysfonctionnements biologiques et physiologiques induits par l'IRC est regroupé dans la définition du syndrome urémique donnée par J. Bergström et F. Mignon. « Le syndrome urémique est un syndrome

toxique résultant d'une insuffisance glomérulaire et de troubles des fonctions tubulaires et endocriniennes du rein. Il se caractérise par une rétention de métabolites toxiques provenant principalement du métabolisme protéique associé à des variations de volume et de composition en électrolytes des liquides de l'organisme ainsi que des excès ou des déficits de différentes hormones. »

Signes cliniques et indicateurs biologiques de l'IRC

► Signes cliniques

À un stade relativement précoce de la maladie, lorsque 50 à 65 % des capacités normales de filtration glomérulaire ont disparu, il n'existe généralement pas de manifestations cliniques car la fonction rénale globale reste suffisante. L'évolution lente et insidieuse de l'IRC demeure asymptomatique pendant de nombreuses années car les conséquences métaboliques et hormonales n'apparaissent qu'à un stade d'évolution tardif. Parfois, le diagnostic d'une IRC peut ne survenir qu'au stade terminal. La découverte d'une IRC est souvent fortuite à l'occasion d'un examen systématique pratiqué devant l'apparition de symptômes tels que : hématurie, protéinurie, œdèmes, hypertension artérielle (HTA).

Des symptômes comme une HTA, une asthénie, des céphalées, des œdèmes, une pâleur, une dyspnée d'effort, des mictions trop fréquentes, des troubles digestifs peuvent être révélateurs de l'existence d'une IRC. La rétention de certains pigments associés à l'anémie est responsable du teint pâle et légèrement jaunâtre caractéristique des malades IRC.

► Indicateurs biologiques et radiologiques

L'indicateur principal est représenté par l'augmentation de la créatininémie. Elle est associée à une augmentation de l'urée sanguine et de l'uricémie. L'hyperuricémie est proportionnellement moins importante que le degré de réduction de la FG ne le laisse prévoir en raison d'adaptations tubulaires et d'une uricolyse intestinale.

Une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie est fréquente dès que l'IRC est modérée. Cela résulte de désordres complexes associant rétention phosphorée par les reins, déficit en calcitriol (métabolite terminal de la vitamine D, synthétisé par les reins) et hyperparathyroïdisme secondaire.

L'existence d'une acidose métabolique aggrave les lésions d'ostéodystrophie. En effet, les 60 à 90 mmol d'ions H^+ provenant de l'alimentation et du catabolisme cellulaire et que le rein ne peut plus excréter par 24 heures, sont tamponnés par le tissu osseux.

D'autres signes biologiques sont révélateurs d'une IRC : anémie normochrome, normocytaire.

L'indicateur le plus spécifique de l'IRC est la découverte d'une diminution de la taille des reins à l'échographie.

Évaluation biologique de la vitesse de progression d'une IRC.

— Le diagnostic d'une IRC est porté lorsque les capacités de filtration glomérulaire sont réduites de plus de 75 %. Cette réduction, directement proportionnelle au nombre total de néphrons fonctionnels restants est évaluée par la clairance de la créatinine. La diminution de cette dernière en fonction du temps permet d'estimer la vitesse de progression de l'IRC (tableau 57.4).

MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'IRC

Le but de la thérapeutique de l'IRC est suivant les stades de :

- ralentir son évolution par une prévention des facteurs d'aggravation ;
- traiter les conséquences hormonales et métaboliques ;
- mettre en place une stratégie de traitement de l'IRC parvenue au stade terminal (IRCT).

Remarque : parvenu au stade de l'IRCT, la transplantation rénale constitue la seule technique permettant de rétablir l'ensemble des quatre fonctions physiologiques du rein :

- excrétion des déchets azotés du métabolisme (urée, créatinine, acide urique, etc.) ;
- régulation de la balance hydroélectrolytique (eau, ions : Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc., pression osmotique, etc.) ;
- fonction endocrine (sécrétion hormonale : érythropoïétine, rénine, aldostérone, etc.) ;
- fonction métabolique (vit. D3, catabolisme des hormones peptidiques : PTH, Insuline, glucagon, etc.).

Les techniques de dialyse n'autorisent que le contrôle des deux premières fonctions (excrétion des déchets azotés et régulation hydroélectrolytique).

La transplantation rénale est traitée dans le chapitre consacré aux traitements médicamenteux des transplantations d'organes. Parmi les patients dialysés, 18 % soit environ 1 patient sur 5 est en attente de greffe. Le taux de retour des malades en dialyse après 15 ans de tenue du greffon est en moyenne de 50 %.

Tableau 57.4. Évaluation biologique de la vitesse de progression d'une IRC.

Vitesse de progression de l'IRC	Critère biologique Vitesse de diminution de la clairance de la créatinine	Type de pathologie
Très lente	< 1 mL/min/an	Néphropathies interstitielles chroniques
Modérée	1 à 5 mL/min/an	Néphro-angiosclérose commune
Rapide	> 5 mL/min/an	Polykystose rénale, diabète Glomérulonéphrites chroniques évolutives

Traitement préventif

Il permet d'éviter ou de ralentir la progression d'une IR pour les maladies héréditaires (conseil génétique) ou les affections qui sont connues pour y conduire (diabète, lithiases, infections, HTA, etc.). Un diagnostic précoce permet d'instaurer une thérapeutique efficace. Par exemple, pour les malades diabétiques, très tôt exposés au risque d'atteinte rénale, la prescription d'IEC a un effet préventif car elle permet de corriger à la fois l'HTA systémique et l'hyperfiltration glomérulaire qui caractérisent une néphropathie débutante.

Traitement conservateur

Son but est de maintenir le plus longtemps possible une fonction rénale autonome en instaurant 3 types de mesures :

- des mesures diététiques pour ralentir le rythme d'évolution de l'IRC ;
- un traitement médicamenteux pour corriger les manifestations cliniques de l'urémie (HTA, troubles du métabolisme phosphocalcique, anémie) ;
- une adaptation posologique en prévention des accidents iatrogéniques.

Ces mesures sont destinées à permettre au malade d'aborder dans les meilleures conditions cliniques et métaboliques possibles, la phase terminale de l'IRC au moment de la mise en dialyse ou de la transplantation.

► Mesures diététiques

• Restriction protidique

Un régime hypoprotidique aurait un effet protecteur de la fonction rénale (réduction de l'hyperfiltration glomérulaire). C'est aussi un moyen de diminuer la production de déchets azotés et de phosphore qui s'accumulent dans l'organisme.

Cette restriction protidique, souvent spontanée chez l'IRC du fait de l'anorexie, ne doit cependant pas être inférieure à 0,6 g/kg/jour afin de couvrir les besoins minimums en acides aminés essentiels non synthétisables par l'organisme. Le régime hypoprotidique doit comporter 2/3 de protéines animales (viande, poisson, volaille, œufs) et un apport calorique au moins égal à 35 calories/kg/jour. Une trop grande restriction protidique entraîne un risque de dénutrition et d'augmentation compensatrice du régime en glucides et en lipides qui peuvent favoriser l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie.

En pratique, le régime hypoprotidique étant destiné à être suivi pendant de nombreuses années, il ne doit pas être trop contraignant pour faciliter son observance. Il est variable suivant le degré d'atteinte rénale (tableau 57.5).

• Apports hydriques

Les malades IRC ont une diurèse généralement augmentée (2 L/jour au lieu de 1,5 L/jour pour une fonction rénale normale) en raison d'une polyurie osmotique.

Les capacités d'adaptation fonctionnelles du rein obligent en effet les néphrons résiduels à émettre un volume d'urine plus important pour pouvoir excréter la même quantité de solutés à une osmolarité voisine de celle du plasma (environ 300 mOsm/L). De ce fait, il n'est pas utile de restreindre l'apport hydrique ni de chercher à augmenter la diurèse au-delà de 2,5 L/jour.

• Sodium

La natrémie qui reflète l'osmolarité du plasma et l'état d'hydratation du malade, doit rester comprise entre 140 et 145 mmol/L. Un régime désodé peut être nécessaire en cas d'œdèmes, d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Il est contre-indiqué dans les néphropathies dites avec « perte de sel » (maladie polykystique, néphropathies interstitielles chroniques) qui peuvent au contraire justifier un apport sodé.

• Potassium

La kaliémie reste normale jusqu'au stade terminal de l'IRC en raison de l'augmentation de sa sécrétion tubulaire et de son excrétion digestive.

Lorsque la créatininémie est supérieure à 500 µmol/L, la restriction des aliments riches en potassium devient nécessaire. Elle concerne surtout les fruits et les légumes secs, le chocolat. L'élimination de la première eau de cuisson des légumes permet de réduire l'apport en potassium mais entraîne une perte en vitamines hydrosolubles qui doit être compensée.

Chez les malades IRC, en plus d'un déficit d'excrétion rénale, une hyperkaliémie peut être induite par la consommation de sels dits « de régime » contenant du potassium ou des médicaments comme le triméthoprim. Des médicaments antialdostéroniques (diurétiques antikaliurétiques : spironolactone, triamterène, amiloride) ou qui induisent une diminution de la sécrétion d'aldostérone (héparine, AINS, IEC, ciclosporine) peuvent aussi être responsables d'une hyperkaliémie.

En cas d'hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/L, il est nécessaire de recourir à une des résines échangeuses de potassium par lavement : *Kayexalate* (échange de potassium contre des ions sodium), *Calcium Sorbistéril* (échange de potassium contre des ions calcium).

Les propriétés kaliuriques des diurétiques de l'anse, notamment le furosémide, peuvent aussi être utilisées.

Tableau 57.5. Apport protidique recommandé en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Apport en protéines (g/kg poids corporel/jour)
IR débutante > 60	Normoprotidique 1,2
IR modérée 40-60	1,0
20-40	Hypoprotidique 0,8
IR sévère < 20	0,7

Lorsque l'hyperkaliémie est grave (> 6 mmol/L), les mêmes résines échangeuses d'ions peuvent être administrées par lavement. En cas d'extrême urgence, différentes mesures peuvent favoriser la réentrée du potassium dans le secteur intracellulaire. Ces mesures sont constituées par des perfusions IV de :

- solution de glucose hypertonique (en association avec 10 unités d'insuline) ;
- bicarbonate de sodium hypertonique (solution semi-molaire) pour lutter contre l'acidose métabolique qui favorise la sortie du potassium intracellulaire vers le milieu extracellulaire ;
- de salbutamol.

• Prévention de l'acidose métabolique

Un état d'acidose métabolique est constamment rencontré en cas d'insuffisance rénale avancée. Il résulte de la rétention d'ions H^+ et de radicaux anioniques (sulfates, phosphates, acides organiques). Pour prévenir la consommation des tampons osseux, l'acidose métabolique peut être traitée par l'administration de bicarbonate de sodium sous forme de gélules (2 à 4 g/jour) ou d'eau minérale (l'eau de Vichy contient environ 3,5 g/L de bicarbonate de sodium) ou encore de carbonate de calcium. Le taux de bicarbonate plasmatique doit être maintenu entre 21 et 25 mmol/L.

► Traitement médicamenteux des manifestations cliniques de l'urémie

• Traitement de l'HTA

L'HTA représente le principal facteur d'aggravation de l'IRC. Elle entraîne ou accentue des lésions vasculaires intrarénales et accélère l'évolution de la maladie vers le stade terminal de l'IRC. Plus de 80 % des malades atteints d'IRC à un stade avancé sont hypertendus.

L'HTA exerce un effet délétère sur l'ensemble du système cardio-vasculaire et favorise en particulier le développement de l'athérome qui constitue la première cause de mortalité des malades IRC avant ou après le début d'un traitement par une technique extrarénale. Il est donc prioritaire de contrôler l'HTA et de maintenir les chiffres tensionnels en dessous de 150/85 mmHg ou même 140/80 mmHg dans la mesure du possible.

Le traitement est d'abord diététique (réduction du poids, suppression de l'alcool, régime désodé dans certains cas) puis médicamenteux (monothérapie ou association).

Tous les médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisés chez l'insuffisant rénal chronique, à l'exception de certains diurétiques comme les épargneurs de potassium qui sont contre-indiqués (risque d'hyperkaliémie). Les diurétiques de l'anse sont habituellement utilisés. Les thiazidiques sont moins efficaces en monothérapie lorsque la FG est inférieure à 20 mL/min ; cependant, dans les cas d'œdèmes réfractaires, ils peuvent, en association, augmenter l'action d'un diurétique de l'anse.

La posologie doit être adaptée en fonction de la sévérité de l'HTA et du niveau de la fonction rénale résiduelle lorsque l'élimination des antihypertenseurs se fait préférentiellement par cette voie.

Diurétiques de l'anse non néphrotoxiques. — Le furo-sémide (*Lasilix*) ou le bumétanide (*Burinex*) sont efficaces à condition d'augmenter les doses. Par contre, le *Lasilix retard*, du fait de sa forme galénique à libération prolongée, ne peut pas être utilisé car la concentration au niveau du tubule est trop faible pour être efficace.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion. — Ils sont à privilégier en raison de leur effet néphroprotecteur potentiel par diminution de la pression intraglomérulaire. Leur posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, à l'exception du fosinopril (*Fozitec*) qui a une élimination rénale et hépatique. En cas de sténose de l'artère rénale, les IEC peuvent provoquer une aggravation rapide de l'IR, réversible à l'arrêt du traitement. Il est donc souhaitable de commencer par de faibles doses et de contrôler l'évolution de la kaliémie et de la clairance de la créatinine. La survenue d'une toux sèche, effet indésirable commun à tous les IEC lié à une interférence au niveau du catabolisme de la bradykinine, doit faire arrêter le traitement.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. — Ils nécessitent les mêmes précautions d'emploi que les IEC mais leur élimination essentiellement hépatique n'implique pas de modification de posologie.

β -bloquants. — La posologie des β -bloquants comme l'aténolol (*Tenormine*), le céliprolol (*Célectol*), le bisoprolol (*Soprol*) doit être réduite.

Inhibiteurs calciques. — La posologie ne doit pas être réduite pour la nitrendipine (*Baypress*), la nicardipine (*Loxen*) et l'amlodipine (*Amlor*), fortement métabolisés par le foie et plus faciles à manier. Cependant la nifédipine (*Adalate*) par voie sublinguale ne doit être en aucun cas utilisée pour les HTA élevées ou les poussées hypertensives, car l'effondrement tensionnel résultant peut entraîner des accidents vasculaires cérébraux. Il est préférable dans ce cas d'utiliser une perfusion continue lente d'un α/β -bloquant comme le labétalol (*Trandate*) ou d'un inhibiteur calcique comme la nicardipine (*Loxen*).

L'HTA de l'IRC est souvent sévère et nécessite plusieurs médicaments à dose efficace pour obtenir un effet synergique. La nécessité d'adapter la posologie de chaque médicament rend préférable de ne pas utiliser d'associations fixes.

• Correction des troubles du métabolisme phosphocalcique

Le métabolisme phosphocalcique est altéré dès que le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 50 mL/min. Pour éviter une déminéralisation osseuse et la formation de lésions d'ostéodystrophie rénale, une supplémentation calcique est réalisée au moment des repas (pour capter le phosphore libéré par les protéines animales) par du carbonate de calcium (*Calcidia*, *Orocal*, *Caltrate*, *Eucalcic*, sous forme de sachets ou de comprimés). Un apport de 3 à 5 g/24 heures de calcium élément permet, au niveau intestinal, à la fois d'augmenter l'absorption de calcium et de réduire celle du phosphore par la formation de phosphate de calcium insoluble, non assimilable et éliminé dans les selles.

Un autre moyen thérapeutique de lutter contre l'hyperphosphorémie est d'utiliser des Concernant les gels d'aluminium (*Lithiagel*, *Polysilane*, *Maalox*), mais il est souhaitable de les éviter pour ne pas augmenter les risques de survenue d'encéphalopathies aluminiques, tant redoutées chez les malades dialysés, et d'ostéopathie aluminique. La présence de citrate, associé au carbonate de calcium dans la composition de certains médicaments (*Cacit*, *Sandocal*) majore le risque d'absorption de l'aluminium. Leur choix est donc contre-indiqué en cas de prise simultanée de sels d'aluminium.

De nouveaux chélateurs du phosphate agissent au niveau gastro-intestinal. Ils ne contiennent ni aluminium ni calcium et ne sont pas absorbés. Il s'agit d'un polymère comme le sévelamer (*Renagel*) ou du carbonate de lanthane. Ils réduisent l'incidence des épisodes hypercalcémiques qui peuvent survenir chez des patients traités uniquement par des chélateurs de phosphate contenant du calcium.

Remarque : les troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent être souvent résolus par une nouvelle stratégie thérapeutique : l'hémodialyse quotidienne. Une répartition différente de la durée hebdomadaire de traitement (6 séances de 2 h au lieu de 3 séances de 4 h) permet de se rapprocher de la physiologie rénale.

Lorsque l'IRC devient sévère, parallèlement à une réduction des protéines alimentaires, il peut être nécessaire de diminuer l'apport de produits laitiers riches en phosphore et en calcium. En compensation, pour éviter l'administration de trop grandes quantités de carbonate de calcium, responsables de constipation, un apport de dérivés actifs de la vitamine D favorise l'absorption du calcium et freine l'hyperparathyroïdie.

En cas d'IR terminale, l'indication de dérivés actifs de la vitamine D est certaine. Elle est par contre discutée lorsque la FG est inférieure à 40 mL/min, en raison des risques d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie. Les dérivés hydroxylés en 1- α ont en effet la propriété d'augmenter aussi l'absorption du phosphore. La thérapeutique habituelle est de débiter par de faibles doses de 25-OH D3, calcifédiol (*Dédrogyl*), administré en gouttes buvables, de dérivés hydroxylés en 1- α calcitriol (*Rocaltrol*) ou alfalcidol (*Un-Alfa*). La posologie est ensuite progressivement augmentée en surveillant la calcémie de manière à la ramener à une valeur moyenne normale.

L'objectif de la thérapeutique est de maintenir la calcémie entre 2,3 et 2,5 mmol/L et la phosphorémie en dessous de 1,7 mmol/L.

• Anémie, ses causes et son traitement

Elle résulte de la diminution de la synthèse d'érythropoïétine par le rein et de la réduction de la durée de vie des érythrocytes causée par les toxines urémiques circulantes. L'anémie est pratiquement constante et son importance est globalement proportionnelle au degré d'atteinte rénale, sauf dans certaines néphropathies comme la polykystose rénale pour laquelle la synthèse d'érythropoïétine endogène persiste plus longtemps. Elle est asymptomatique le plus souvent car son installation est très progressive, mais

elle peut être aggravée par une carence nutritionnelle, un déficit en fer, en vitamine B₁₂ et/ou en folates. Une importance disproportionnée de l'anémie par rapport au degré d'atteinte rénale doit aussi faire suspecter l'existence de saignements occultes d'origine digestive, génitale ou encore des prélèvements sanguins trop fréquents.

L'anémie constitue l'une des complications majeures de l'IRC, car elle altère la qualité de vie des malades (asthénie chronique, réduction de la capacité à l'effort) et entraîne une augmentation réactionnelle du débit cardiaque qui contribue à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à des manifestations coronariennes.

Avant 1989, le seul traitement était la transfusion de culots globulaires, déleucocytés pour minorer la stimulation immunitaire et ne pas compromettre les chances d'une future greffe. Ce traitement faisait courir le risque d'une surcharge en fer et d'une transmission virale (hépatite C).

L'utilisation d'érythropoïétine recombinante (r-HuEPO) a radicalement transformé la qualité de vie des malades. Ces agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) sont employés sous forme d'époétine alfa (*Eprex*), d'époétine bêta (*Néorecormon*) ou de darbépoétine alfa (*Aranesp*). commercialisée sous les noms d'*Eprex* et *Recormon* a radicalement transformé la qualité de vie des malades. Ces ASE sont indiqués Elle est indiquée lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 9 g/dL ou lorsque l'anémie est mal tolérée (cas des malades âgés présentant des douleurs angineuses ou une asthénie profonde). L'objectif est d'atteindre une concentration de 11 à 12 g/dL, suffisante pour améliorer très sensiblement l'état général du malade. Une concentration supérieure augmente par contre les effets indésirables (risques d'HTA, de thromboses par accroissement de la viscosité sanguine).

Le traitement par voie IV ou sous-cutanée doit débiter par des doses faibles (50 U/kg deux à trois fois par semaine) augmentées progressivement (par paliers de 3 à 4 semaines) pour ne pas risquer l'apparition d'effets indésirables comme l'HTA. La dose d'érythropoïétine d'entretien hebdomadaire est très variable d'un malade à l'autre. Elle varie de 50 à 150 unités/kg.

Par rapport à la voie intraveineuse, l'administration sous-cutanée des EPO alfa et bêta augmente leur efficacité. Cette modification de la cinétique permet d'obtenir une concentration maximale sanguine plus basse qui pourrait expliquer une moindre saturation des récepteurs à l'EPO, une stimulation plus longue de ces récepteurs et une augmentation de la demi-vie des EPO.

Dans le cas de la darbépoétine alfa (*Aranesp*), sa teneur glucidique plus élevée (5 chaînes d'hydrate de carbone au lieu de 3 pour les autres EPO) lui procure une demi-vie plus longue (2 à 3 fois) et les doses administrées par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse sont équivalentes. Avant l'instauration d'un traitement par r-HuEPO, il faut s'assurer que la pression artérielle est normale ou bien contrôlée et qu'il n'existe pas de saignement occulte ou de carence en fer, cause la plus fréquente de résistance de l'anémie au traitement.

L'apport de fer ou apport martial est réalisé habituellement soit par voie orale (50 à 100 mg/24 heures), à distance des repas et de la prise de médicaments antiacides, soit par voie IV qui est la plus efficace.

Le traitement peut aussi s'accompagner d'une supplémentation au long cours de vitamines B₁, B₆, B₁₂ et de folates (5 mg/24 heures).

• Vaccinations

La vaccination contre l'hépatite B (*GenHevac B*, *Engérix*) doit être entreprise le plus tôt possible afin de disposer de temps suffisant pour réaliser le protocole complet. En effet, en raison de la fréquente diminution de la réponse immunitaire des malades IRC, plusieurs injections sont souvent nécessaires pour obtenir un titre en anticorps anti-HBS supérieur à 10 U/mL.

Adaptation posologique des médicaments au cours de l'insuffisance rénale

La pharmacocinétique de nombreux médicaments peut être modifiée par l'insuffisance rénale ou un traitement par dialyse. Aussi, pour prévenir des accidents iatrogéniques résultant d'une accumulation du médicament ou d'une perte d'effet thérapeutique consécutive à une élimination par dialyse, il est nécessaire de s'informer pour chaque médicament des modifications pharmacocinétiques induites par la réduction de la fonction rénale ou le traitement.

De manière générale, l'insuffisance rénale peut influencer le devenir d'un médicament dans l'organisme à plusieurs niveaux :

- **L'absorption** : elle est habituellement peu perturbée, mais des interactions peuvent exister. Les sels de calcium et les pansements digestifs peuvent par exemple modifier la biodisponibilité d'autres médicaments en formant des complexes insolubles ;
- **la distribution** : elle peut être augmentée au niveau plasmatique pour des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques et pour lesquels la fraction libre s'accroît à cause de l'hypo-albuminémie du syndrome néphrotique ; il peut en résulter un effet pharmacologique accru, voire toxique pour des médicaments comme les hypoglycémisants de synthèse, les sulfamides, les cyclines, les anticoagulants de type coumarinique, les salicylés, la phénylbutazone, le furosémide, les barbituriques et certains hypocholestérolémisants ;
- **l'existence d'œdème** peut aussi expliquer la modification de la distribution d'un médicament dans l'organisme ;
- pour expliquer l'augmentation des effets sédatifs et hypnogènes de nombreux médicaments en l'absence d'accumulation, l'hypothèse la plus couramment admise est l'existence d'une **plus grande sensibilité des récepteurs** chez les malades urémiques ;
- **le métabolisme** : les mécanismes de biotransformation peuvent aussi être influencés par une IR ; ceci concerne notamment l'insuline qui, n'étant plus en partie inactivée par un mécanisme rénal, voit sa demi-vie augmenter.

Il est alors nécessaire de diminuer les doses d'insuline en fonction de la progression de l'IR ;

- **L'élimination** : beaucoup de médicaments ayant une excrétion exclusivement ou préférentiellement rénale, un défaut d'élimination entraîne une augmentation de leur demi-vie d'élimination. Il peut en résulter une accumulation et des effets toxiques, le risque étant particulièrement élevé pour les personnes âgées chez qui la fonction rénale est déjà physiologiquement réduite.

Pour prévenir ces effets iatrogènes, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction du degré de réduction du débit de la filtration glomérulaire. Deux méthodes sont possibles, soit par réduction des doses de médicament, soit par augmentation de l'intervalle entre les prises. Quelle que soit la méthode retenue, la dose initiale ne doit pas être modifiée et doit rester identique à celle du sujet ayant une fonction rénale normale. Les doses suivantes ou doses d'entretien doivent par contre être réduites ou espacées.

Le tableau 57.6 indique, pour quelques médicaments principaux (liste non limitative), l'importance en pourcentage de la réduction de posologie en fonction de la clairance de la créatinine.

Cas particulier des médicaments éliminés par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale). — Au cours d'un traitement par une méthode extrarénale, il peut être nécessaire, pour maintenir un taux plasmatique à l'intérieur de la zone thérapeutique (pour un antibiotique ou un antiépileptique par exemple) de devoir compenser les quantités de médicament éliminées dans le bain de dialyse.

Ces pertes de médicament sont fonction du poids moléculaire du médicament, de son hydrosolubilité, de l'importance de sa liaison aux protéines plasmatiques, de la perméabilité de la membrane de dialyse (hémodialyse) ou du péritoine (dialyse péritonéale) et de son volume de distribution dans l'organisme.

Techniques de suppléance par épuration extrarénale

► Indications du traitement

Sur le plan biologique, la décision d'instaurer une épuration extrarénale intervient lorsque le débit de filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 10 mL/min/1,73 m², ce qui correspond à une valeur de la créatininémie de l'ordre de 600 à 1 100 µmol/L en fonction de l'âge et du poids du patient.

À ce stade, il est nécessaire de commencer rapidement la dialyse pour éviter une détérioration physiologique qui se manifeste sur le plan clinique par l'apparition de nausées, de vomissements, d'une dyspnée et d'une augmentation de l'asthénie. La mise en dialyse est urgente lorsque surviennent des signes comme une HTA difficile à contrôler, une hyperkaliémie persistante, une hyperhydratation avec des œdèmes pulmonaires à répétition. L'existence d'un épanchement péricardique ou des signes de polyneuropathie impose une dialyse immédiate.

Tableau 57.6. Principaux médicaments exigeant une adaptation posologique chez le malade urémique et/ou dialysé (d'après P. Jungers, N.K. Man et C. Legendre).

DCI (spécialités)	Pourcentages de la posologie normale	
Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	10-30	< 10 ou dialysé
Antibactériens		
amoxicilline	75	50
ampicilline	75	50
céphalosporines	50	20-30
ofloxacine (<i>Oflocet</i>)	50	25
ciprofloxacine (<i>Ciflox</i>)	50	50
norfloxacine (<i>Noroxine</i>)	100	50
triméthoprim-sulfaméthoxazole	50	25
clarithromycine (<i>Zéclar, Naxy</i>)	50	50
érythromycine	100	50
éthambutol	100	60
gentamicine	20-30	20
isoniazide	100	66
rifampicine	50	50
Antiviraux		
aciclovir (<i>Zovirax</i>)	50	25
valaciclovir (<i>Zélitrex</i>)	66	33
foscarnet (<i>Foscavir</i>)	50	25
ganciclovir (<i>Cymevan</i>)	20	10
lamivudine (<i>Epivir</i>)	33	15
zidovudine (<i>Retrovir</i>)	50	50
Cardiotoniques et antiarythmiques		
digitoxine (<i>Digitaline</i>)	50	50
digoxine (<i>Digoxine</i>)	33	20
flécaïnamide (<i>Flécaïne</i>)	50	25
Antihypertenseurs		
aténolol (<i>Ténormine</i>)	50	25
bétaxolol (<i>Kerlone</i>)	100	50
bisoprolol (<i>Soprol</i>)	75	50
labétalol (<i>Trandate</i>)	100	50
nadolol (<i>Corgard</i>)	50	25
rilménidine (<i>Hyperium</i>)	50	25
IEC sauf fosinopril	50	25

► **Espérance de vie des malades en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)**

Maladie inéluctablement mortelle en quelques semaines avant 1960, le pronostic de l'IRCT s'est radicalement modifié car l'espérance de vie peut être estimée aujourd'hui à plus de 30 ans. Elle ne dépend plus directement du traitement de l'insuffisance rénale proprement dit

mais plutôt des complications induites à long terme par la maladie ou son traitement.

Les affections cardio-vasculaires, néoplasiques, ostéo-articulaires, infectieuses ou neurologiques sont beaucoup plus fréquentes chez ces malades. L'accumulation de facteurs de risque tels que l'HTA qui concerne 60 à 80 % des malades en IRCT, une hypertrophie ventriculaire gauche,

des anomalies du métabolisme phosphocalcique ainsi que des modifications des métabolismes des lipoprotéines et des glucides (notamment une intolérance au glucose) est plus fréquemment rencontrée chez les malades IRC que dans la population générale.

De plus, la technique de traitement peut générer de véritables maladies iatrogènes comme les encéphalopathies à l'aluminium ou l'amylose ostéo-articulaire.

► Méthodes d'épuration extrarénale

Plus de 30 000 malades en IRCT (30 882 patients recensés en juin 2003) sont traités en France par ces techniques qui permettent d'éliminer les déchets azotés et de corriger, partiellement, les désordres hydro-électrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques qui relèvent de l'insuffisance rénale.

Quelle que soit la méthode mise en œuvre, la composition du milieu intérieur du malade est ramenée périodiquement vers la normalité (hémodialyse itérative) ou maintenue dans son voisinage (dialyse péritonéale chronique ambulatoire) par une épuration du sang circulant. Cette épuration peut être réalisée de différentes manières :

- extracorporelle, au moyen d'un circuit sanguin et d'un filtre (hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration) où s'effectuent les échanges. L'accès aux vaisseaux est le plus souvent réalisé au moyen d'une fistule artério-veineuse entre l'artère et la veine radiale de l'avant-bras. Le débit sanguin dans le circuit extracorporel est réglé entre 250 et 400 mL/min ;
- intracorporelle, au niveau de la cavité péritonéale, en utilisant le péritoine comme membrane d'échange entre le liquide de dialyse introduit par un cathéter à demeure et le sang circulant dans le réseau des capillaires qui irriguent le péritoine.

L'hémodialyse itérative (HD) s'est développée à partir de 1960, tandis que la DPCA (dialyse péritonéale chronique ambulatoire) a pris de l'importance après 1975 mais ne représente toujours qu'un faible pourcentage (environ 8 %) des malades IRCT en France. La DPCA est plus pratiquée dans des pays comme la Nouvelle Zélande (48,4 %), le Royaume-Uni (28 %) ou l'Australie (24,6 %). En pratique, en France, les techniques d'épuration extrarénale sont majoritairement réalisées dans des centres d'hémodialyse (60,8 %) ou dans des centres d'autodialyse (30 %). Le traitement à domicile concerne principalement la dialyse péritonéale (7,3 %) et très peu l'hémodialyse (1,9 %).

• Hémodialyse intermittente (figure 57.1)

C'est la technique de référence. La figure 57.1 décrit un schéma de principe de la technique d'hémodialyse.

Elle est pratiquée 3 fois par semaine au cours de séances de 4 à 6 heures soit 12 à 18 h de traitement hebdomadaire. L'hémodialyse (HD) est la méthode la plus répandue (plus de 80 % des malades IRCT), son efficacité est la mieux codifiée et son recul d'utilisation est le plus important. La figure 57.1 décrit un schéma de principe de la technique d'hémodialyse.

Perspectives d'amélioration de l'hémodialyse intermittente

Des améliorations peuvent être principalement attendues dans 4 domaines :

- améliorer la biocompatibilité des matériaux (membranes de dialyse, lignes, etc.) et des liquides en contact avec le sang afin de réduire les stimulations inflammatoires. L'acétate est notamment responsable d'une vasodilatation et d'un effet inotrope négatif. L'utilisation d'un dialysat sans acétate (acétate remplacé par l'acide chlorhydrique) ou d'un dialysat « sans tampon » employé dans la technique d'hémobiofiltration (la perte de bicarbonate est immédiatement compensée par la perfusion d'une solution concentrée de bicarbonate en post-dilution) représente des possibilités d'amélioration de la qualité du traitement. La publication en 2008 d'une norme Afnor « Fluides pour hémodialyse – Exigences et recommandations aux utilisateurs » est motivée par l'importance que représentent les fluides pour hémodialyse, notamment le dialysat, dans la qualité du traitement. La connaissance des phénomènes de rétrofiltration et de rétrodiffusion dans le dialyseur fait prendre conscience des risques auxquels le sang du patient est exposé. Une attention particulière doit donc être apportée à la composition physico-chimique, bactériologique et pyrogénique du dialysat et des autres liquides utilisés à des fins de compensation (hémofiltration) de substitution (hémodiafiltration) ou de rinçage et de restitution « en ligne » ;
- développer les techniques convectives pour augmenter l'élimination des toxines urémiques de poids moléculaire élevé. De récentes études montrent que l'hémodiafiltration « en ligne » permet une amélioration de l'espérance de vie des patients ;
- personnaliser la composition des liquides de dialyse, les variations des concentrations en électrolytes et/ou d'ultrafiltration au cours des séances de traitement et les modes d'injection du liquide de substitution (pré-dilution, post-dilution ou mixte). Le développement informatique des nouveaux générateurs de dialyse permet d'envisager des traitements plus efficaces et mieux adaptés à chaque patient ;
- réduire les déséquilibres créés par le caractère intermittent des séances en adoptant une stratégie plus proche de la physiologie rénale. **L'hémodialyse quotidienne** illustre cette possible modification de la stratégie de traitement qui consiste à répartir la même durée hebdomadaire (12 h/semaine) sur un plus grand nombre de séances (6 jours au lieu de 3 par semaine). Cette augmentation de la fréquence des séances conjuguée à la diminution de leur durée permet une amélioration clinique de la tolérance du traitement (prévention de l'instabilité tensionnelle, des crampes, etc. qui surviennent pendant les deux dernières heures de la séance), des états cardiovasculaire et nutritionnel. Compte tenu des résultats bénéfiques rapportés par plusieurs équipes, cette nouvelle stratégie d'hémodialyse quotidienne devrait se développer rapidement dans l'intérêt des malades IRCT.

L'hémodialyse consiste à épurer le sang d'un malade grâce à :

- un transfert par diffusion de petites molécules (urée, créatinine, ions, etc.) au travers d'une membrane semi-perméable artificielle, du sang vers un liquide de dialyse. La composition en électrolytes de ce liquide est voisine de celle d'un plasma normal et permet d'établir un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane entre le sang et le dialysat. Par exemple en cas d'hyperkaliémie, la concentration en potassium du dialysat est faible et peut même être nulle ;
- une élimination, principalement d'eau et de sodium en excès, obtenue par un transfert convectif (ou ultrafiltration) créé par une différence de pression hydrostatique ou pression transmembranaire (PTM) exercée du sang vers le dialysat.

Dialysat

Il est obtenu en diluant une solution concentrée d'électrolytes avec une eau de très grande pureté obtenue par une chaîne de traitement à partir d'une eau potable. Les caractéristiques des concentrés pour hémodialyse et de l'eau pour dilution de ces concentrés sont définies par des monographies à la Pharmacopée européenne 6^e édition (2008) quatrième édition de la *Pharmacopée européenne* (2002). Sa composition électrolytique (sodium, calcium, magnésium, potassium, bicarbonate, chlore) est proche de celle du liquide extracellulaire.

Concentration en sodium. — Elle peut varier de 130 à 145 mmol/L suivant la stratégie du traitement mais elle est voisine le plus souvent de la teneur plasmatique (140 mmol/L). Une diminution en dessous de 140 mmol/L peut entraîner une perte par diffusion qui s'ajouterait à celle qui existe déjà par convection (ultrafiltration).

Concentration en calcium. — Pour maintenir un bilan calcique positif, elle est généralement de 1,63 à 1,75 mmol/L mais peut varier de 0 (malades en hypercalcémie) à 2 mmol/L.

Concentration en magnésium. — Elle est généralement de 0,75 mmol/L.

Concentration en potassium. — Elle est généralement basse (2 mmol/L) pour favoriser son élimination, mais il peut être nécessaire soit de la diminuer (malade en hyperkaliémie) soit de l'enrichir jusqu'à 3 voire 4 mmol/L pour éviter l'apparition en fin de séance de troubles du rythme cardiaque consécutifs à une baisse trop importante de la kaliémie.

Concentration de bicarbonate. — Habituellement de 35 mmol/L, elle est supérieure à la valeur normale de la réserve alcaline du sang (24 mmol/L). Cet excès est destiné à corriger l'acidose métabolique des malades urémiques ; en fin de séance, la concentration de bicarbonates plasmatiques s'élève entre 26 et 28 mmol/L pour redescendre vers 20 à 22 mmol/L à la veille de la séance suivante.

Concentration en acétate. — Initialement, le bicarbonate a été substitué par de l'acétate (40 mmol/L) pour éviter la formation de bicarbonate de calcium insoluble.

Au cours du traitement, l'acétate diffusait dans le sang du malade et était métabolisé en bicarbonate au niveau hépatique. Aujourd'hui, l'acétate est presque totalement remplacé par du bicarbonate mieux toléré. Pour des raisons de stabilité chimique, une faible concentration en acétate (3 mmol/L) est maintenue.

Pour améliorer la biocompatibilité du dialysat, certaines formules ne contiennent aucun ion acétate.

D'autres formules ne contiennent aucun tampon (biofiltration sans acétate), les bicarbonates étant injectés directement au malade pour compenser les pertes dues à la dialyse.

Concentration en glucose. — Pour améliorer la qualité du traitement le dialysat contient très souvent du glucose à une concentration égale à celle du plasma. L'objectif est de limiter la perturbation de la glycémie des malades, notamment celle des diabétiques qui sont de plus en plus nombreux à être traités.

Qualité de l'eau pour hémodialyse

Les exigences minimales de qualité d'une eau pour hémodialyse sont indiquées dans une monographie de la Pharmacopée européenne 6^e édition (2008) et renforcées par la publication d'un guide (circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000/337 du 20 juin 2000). Elles se justifient par :

- l'importance des échanges entre le sang (débit de 250 à 400 mL/min) et le dialysat (500 mL/min) qui circule dans le dialyseur à contre-courant ;
- le risque d'accumulation chez un malade IRC des substances indésirables éventuellement présentes dans l'eau pour hémodialyse et qui passeraient dans le sang par rétrodiffusion et rétrofiltration ;
- le caractère chronique du traitement (minimum de 12 heures hebdomadaires).

Le tableau 57.7 donne à titre indicatif les valeurs maximales admissibles de plusieurs indicateurs de la qualité de l'eau pour hémodialyse selon la Pharmacopée européenne 6^e édition (2008) et la norme internationale ISO 13959 publiée en 2002. À l'exception des critères bactériologiques et endotoxiques, la Pharmacopée américaine (USP 28 de 2005) reprend les mêmes indicateurs de qualité et les mêmes valeurs maximales admissibles que celles préconisées par la norme internationale ISO 13959 de 2002.

À partir d'une eau potable, les étapes successives nécessaires pour obtenir une eau pour hémodialyse dont la qualité physico-chimique doit notamment être supérieure à celle d'une eau pour préparation injectable (eau PPI) sont schématiquement les suivantes :

- adoucissement par une résine échangeuse de cations (échange d'ions calcium contre des ions sodium. Une eau adoucie est donc d'autant plus riche en sodium, que l'eau du réseau est « dure ») ;
- filtration sur charbon actif pour éliminer notamment les produits chlorés et protéger les membranes d'osmose ;
- déminéralisation par un procédé de double osmose inverse.

Le schéma représenté figure 57.5 est un exemple de chaîne de traitement d'eau pour hémodialyse.

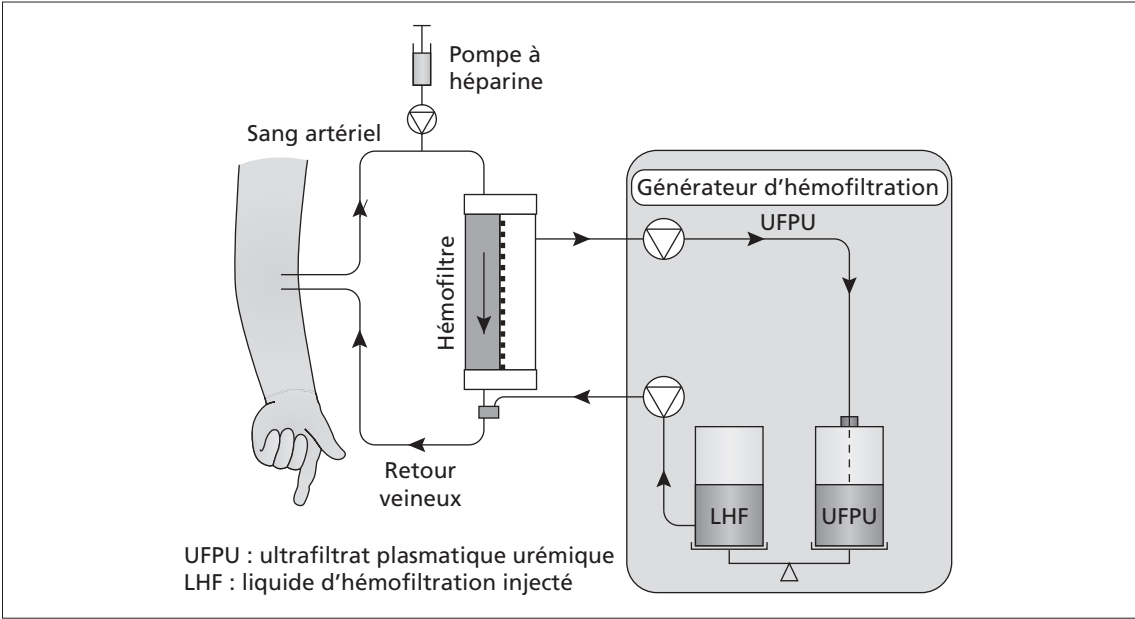


Figure 55.4. Technique d'hémofiltration.

Tableau 57.7. Qualité de l'eau pour hémodialyse.

Paramètres	Pharmacopée européenne 6 ^e édition (2008)	Norme internationale ISO 13959
<i>Contaminants dont la toxicité est reconnue pour l'hémodialyse</i>		
Aluminium	0,01 mg/L	0,01 mg/L
Chloramines		0,1 mg/L
Chlore libre	0,1 mg/L	0,5 mg/L
Cuivre *		0,1 mg/L
Fluorures	0,2 mg/L	0,2 mg/L
Plomb *	0,1 mg/L *	0,005 mg/L
Nitrates	2 mg/L	2 mg/L
Sulfates	50 mg/L	100 mg/L
Zinc	0,1 mg/L	0,1 mg/L
<i>Électrolytes normalement présents dans les solutions pour hémodialyse</i>		
Calcium	2 mg/L	2 mg/L
Chlorures	50 mg/L	
Magnésium	2 mg/L	4 mg/L
Potassium	2 mg/L	8 mg/L
Sodium	50 mg/L	70 mg/L
<i>Autres contaminants</i>		
Ammonium	0,2 mg/L	
Antimoine *		0,006 mg/L
Argent *		0,005 mg/L
Arsenic *		0,005 mg/L
Baryum		0,1 mg/L

Tableau 57.7. Qualité de l'eau pour hémodialyse. (Suite)

Paramètres	Pharmacopée européenne 6 ^e édition (2008)	Norme internationale ISO 13959
Béryllium		0,0004 mg/L
Cadmium *		0,001 mg/L
Chrome		0,014 mg/L
Mercuré *	0,001 mg/L	0,0002 mg/L
Sélénium		0,09 mg/L
Thallium		0,002 mg/L
Bactériologie	< 100 UFC**/ mL	< 200 UFC **/ mL
Endotoxines	< 0,25 UI/mL	< 0,25 UI/mL

* L'essai limite des « métaux lourds » de la Pharmacopée européenne 5^e édition (2005), étalonné par rapport à 0,1 mg/L de plomb, prend globalement en compte plusieurs contaminants (antimoine, argent, arsenic, bismuth, cadmium, cuivre, étain, mercure, plomb).

** UFC : unités formant colonie

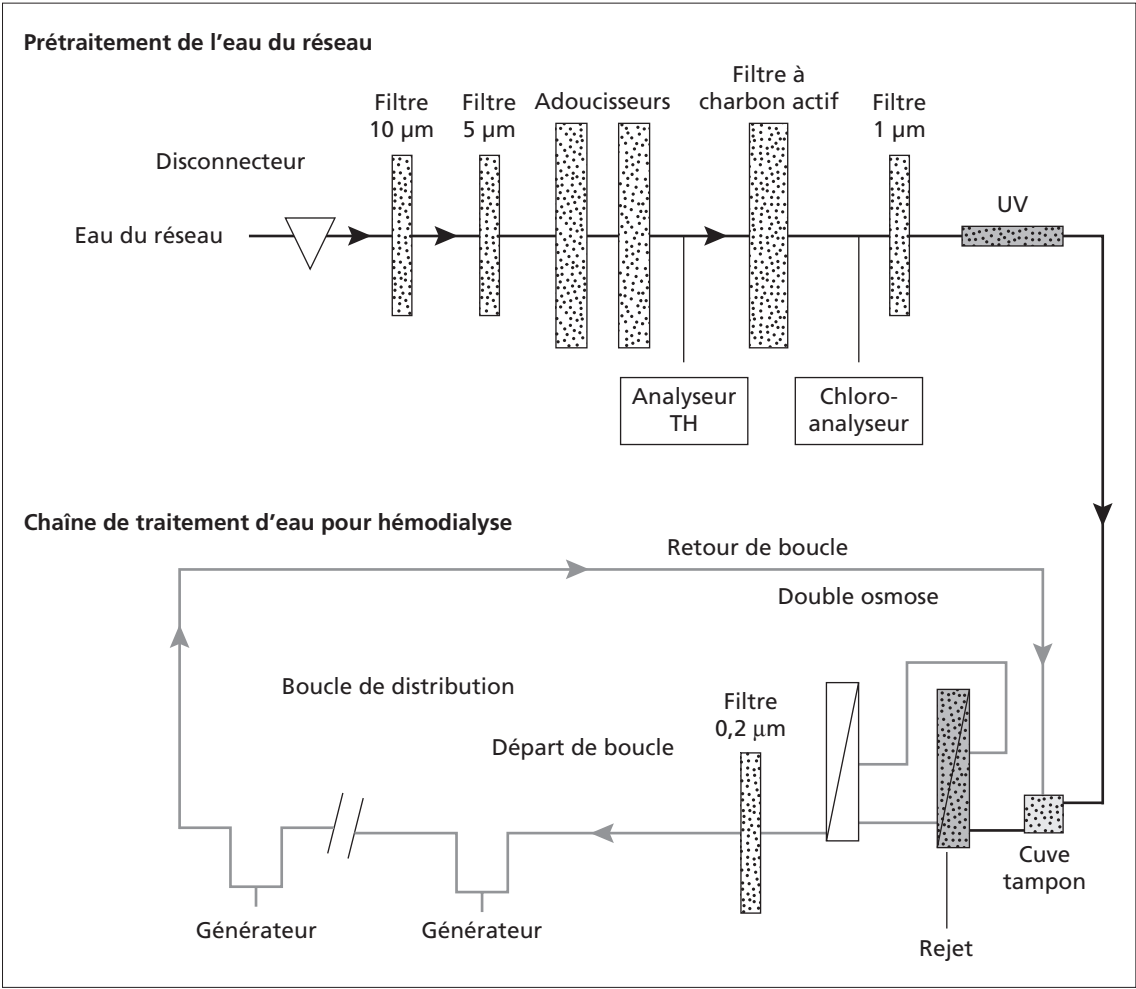


Figure 57.5. Exemple d'un schéma d'une chaîne de traitement d'eau pour hémodialyse par double osmose inverse.

Remarque : jusqu'à la fin des années 1970, il a davantage été question de la pureté chimique que bactériologique des solutions pour hémodialyse. Actuellement, (tableau 57.8) des relations sont établies entre la présence de contaminants et des effets cliniques comme des nausées et des vomissements (nitrates, cuivre, sulfates, zinc), une acidose métabolique (sulfates), une hypotension (nitrates), une anémie (aluminium, cuivre, zinc), une hémolyse (chloramines, nitrates, cuivre), des neuropathies (aluminium, étain), des encéphalopathies (aluminium), de la fièvre (cuivre) et des atteintes osseuses (aluminium, strontium, cadmium, manganèse, fluor).

Aujourd'hui, sur le plan microbiologique, avec la généralisation des « cartouches de bicarbonate en poudre », les risques d'une contamination bactérienne et d'un taux élevé d'endotoxines dans le dialysat proviennent essentiellement de la qualité de l'eau de dilution des solutions concentrées. Ce type de contamination est à l'origine de processus inflammatoires chroniques qui se manifestent par des fibroses, un catabolisme protéique, une amylose à β 2-microglobuline ou des affections cardiovasculaires.

Membranes

La capacité d'un dialyseur à éliminer les déchets azotés du métabolisme est fonction :

- de la surface et de la géométrie de la membrane (les dialyseurs les plus efficaces sont à fibres capillaires) ;
- de la nature de la membrane semi-perméable ; celle-ci peut être :
 - naturelle en cellulose régénérée non substituée et hautement réactive (*Cuprophane*) ou substituée (*Hemophane*) et mieux tolérée,

- synthétique hydrophile (polyétherpolycarbonate, éthylvinyl-alcool) ou hydrophobe (polysulfone, polyamide, polyméthylméthacrylate, polyacrylonitrile) ; les membranes synthétiques sont considérées comme plus biocompatibles que les membranes en cellulose ;
- de la perméabilité. Les membranes à « faible perméabilité » ont pour intérêt de limiter les risques dus à une rétrofiltration. Les membranes à « haute perméabilité » permettent d'éliminer les molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 1 000 daltons. La capacité d'une membrane à éliminer les « moyennes molécules » est évaluée par sa clairance de la vitamine B₁₂ ou de la β 2-microglobuline.

Conséquences cliniques d'une bio-incompatibilité

La bio-incompatibilité d'une membrane peut être évaluée grâce à des paramètres biologiques capables d'estimer, par exemple, l'importance d'une réaction inflammatoire (sécrétion de cytokines). Les manifestations cliniques de bio-incompatibilité peuvent être immédiates (réactions anaphylactoïdes ou véritables chocs anaphylactiques) ou à plus long terme (amylose à β 2-microglobuline qui se manifeste par un syndrome du canal carpien).

Conséquences immédiates. — Des réactions aiguës de type anaphylactique peuvent survenir rapidement après le début d'un traitement en raison :

- d'une activation du complément par une membrane cellulosique non substituée ;
- d'une hypersensibilité à des résidus d'oxyde d'éthylène (agent stérilisant de la membrane) ;
- du passage dans le courant sanguin d'endotoxines provenant du liquide de dialyse ;
- de la production excessive de bradykinine.

Tableau 57.8. Relations entre les concentrations de plusieurs contaminants de l'eau pour hémodialyse et leurs effets toxiques potentiels.

Contaminant	Effets toxiques	Concentration toxique
Aluminium	Encéphalopathie du dialysé, ostéopathie, anémie	60 μ g/L
Calcium – magnésium	Syndrome de l'« eau dure » : nausée, vomissement, céphalées, myalgie, flush, troubles tensionnels	88 mg/L (calcium)
Chloramines	Hémolyse, méthémoglobinémie, anémie	0,25 mg/L
Cuivre	Nausée, céphalée, frisson, fièvre, hépatopathie, hémolyse, anémie	0,49 mg/L
Fluor	Ostéoporose, ostéomalacie	1 mg/L
Nitrate	Hémolyse, méthémoglobinémie, cyanose, nausée, hypotension	21 mg/L
Sodium	Hypertension, œdème pulmonaire, tachycardie, tachypnée, vomissement, céphalée, insuffisance respiratoire, crise, coma, mort	300 mg/L
Sulfate	Nausée, vomissement, acidose métabolique	200 mg/L
Zinc	Nausée, vomissement, fièvre, anémie	0,2 mg/L
Microbiologique	Frison, fièvre, nausée, septicémie	< 100 germes/mL (Pharmacopée européenne)
Pyrogènes	Réaction pyrogénique, hypotension, cyanose, choc	< 0,25 UI/mL en ne dépassant pas 5 UI/kg/h (Pharmacopée européenne)

Celle-ci résulte de l'activation du facteur XII (facteur de Hageman) et du déclenchement de la cascade de la kallikréine par le contact avec une membrane chargée négativement (la polyacrylonitrile). Le taux de bradykinine est d'autant plus élevé et la réaction anaphylactique (bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité veineuse) d'autant plus forte que le malade est simultanément traité par des antihypertenseurs de type IEC qui inhibent la métabolisation de la bradykinine. Ce type d'interaction entre une membrane de dialyse (polyacrylonitrile AN69) et des IEC a été décrit mais ce risque est maintenant prévenu par une modification chimique de la membrane AN69.

Les réactions aiguës en cours de dialyse sont cependant devenues rares en raison de l'élimination de ces différents facteurs :

- amélioration des techniques de stérilisation des membranes (stérilisation par la vapeur ou le rayonnement ionisant, meilleure désorption de l'oxyde d'éthylène résiduel) ;
- utilisation de liquides de dialyse rendus « ultrapurs » par l'emploi de générateurs de dialyse équipés d'ultrafiltres.

Conséquences à long terme. — La bio-incompatibilité des membranes mais aussi de l'ensemble du « matériel » de dialyse (tubulures, eau pour hémodialyse, concentré pour hémodialyse), même faible, peut provoquer une stimulation répétée du système immunitaire et induire un état inflammatoire chronique. À long terme, cela peut se traduire par une amylose à β_2 -microglobuline, de l'athérome, une malnutrition protéique et une augmentation du catabolisme protéique musculaire.

Ces conséquences iatrogéniques à long terme conduisent à une réflexion sur l'utilisation :

- des membranes de dialyse. Certaines équipes utilisent moins de membranes cellulose non substituées chez des patients dialysés à long terme au profit de membranes substituées ou synthétiques ;
- de bains de dialyse de meilleure qualité microbiologique et endotoxique (l'idéal serait de disposer de bains stériles et apyrogènes).

Critères de dialyse adéquate

La durée minimale de dialyse pour un malade de poids corporel moyen est estimée à 12 heures par semaine (soit 3 fois 4 heures). Bien que l'urée et les autres molécules de faible poids moléculaire soient rapidement éliminées par diffusion, l'épuration efficace des « moyennes molécules » présentes dans des compartiments profonds de l'organisme nécessite une durée de traitement prolongée. L'efficacité de la dialyse peut être évaluée par la mesure d'un rapport $K_t/V_{urée}$, où K représente la clairance de l'urée du dialyseur, « t » la durée de la séance de dialyse et « $V_{urée}$ » le volume de distribution de l'urée qui correspond à 60 % du poids de l'organisme. Ce rapport sans dimension est encore égal au rapport des concentrations d'urée plasmatique au début et à la fin d'une séance d'hémodialyse. On estime qu'il doit être au moins égal à 1,2 pour que la dialyse soit efficace. Une « dose » suffisante de dialyse permet d'éliminer 65 à 70 % de l'urée à chaque séance.

• **Hémofiltration (HF)**

Développée dans les années 1970 pour favoriser l'élimination des « moyennes molécules » par un processus comparable à celui de la filtration glomérulaire, l'HF repose sur l'élimination par ultrafiltration du sang d'un grand volume d'eau et de substances dissoutes à travers une membrane de haute perméabilité hydraulique, sous l'influence d'une forte pression hydrostatique.

Les pertes liquidiennes élevées (150 à 200 mL/min) sont immédiatement compensées par l'injection d'un volume identique (diminué de la perte souhaitée) d'un liquide stérile et apyrogène de composition proche de celle des liquides extracellulaires. Les caractéristiques de ces liquides de compensation (solutions pour hémofiltration) font l'objet d'une monographie de la 6^e édition 2008 de la Pharmacopée européenne. La figure 57.4 57.6 représente une technique d'HF postdilutionnelle car le liquide est injecté en aval de l'hémofiltre.

L'élimination des composés de faible masse moléculaire étant peu élevée, il est nécessaire de réaliser un échange liquidien au moins égal à 40 % du poids du corps pour obtenir une épuration efficace. En pratique, la réinjection d'un volume de 20 litres correspond à une clairance résiduelle de l'urée de l'ordre de 6 mL/min chez un adulte de corpulence moyenne.

L'originalité de l'HF réside dans sa capacité à éliminer des molécules de poids moléculaire élevé par un échange purement convectif et par la quantification très précise de cet échange. Pour le traitement des malades IRC, l'HF est maintenant remplacée par une technique plus performante : l'hémodiafiltration (HDF).

• **Hémodiafiltration (HDF)**

Depuis le début des années 1980, l'amélioration de l'efficacité de l'épuration des molécules de poids moléculaire élevé constitue un objectif majeur pour prévenir les conséquences d'une épuration extrarénale à long terme (amylose, athérosclérose, dénutrition) qui aboutit à un vieillissement accéléré. Parallèlement au développement de nouvelles membranes à haute perméabilité il est apparu intéressant d'associer simultanément les avantages des techniques diffusives (HD) et convectives (HF) dans des modules séparés ou dans un même module. La combinaison des deux techniques est dénommée Hémodiafiltration (HDF).

Un hémodiafiltre comporte ainsi une membrane de surface importante (2 m²) dite de haute perméabilité (polysulfone, polyacrylonitrile, polyamide), utilisée à la fois comme un hémofiltre avec une élimination par ultrafiltration d'un volume de 15 à 18 litres par séance, et comme un hémodialyseur en faisant circuler à contre-courant du sang, de l'autre côté de la membrane où est recueilli l'hémofiltrat, un liquide de dialyse qui assure une épuration par diffusion. L'HDF offre ainsi l'intérêt d'éliminer à la fois les petites molécules (urée, électrolytes) et celles de poids moléculaire plus élevé (toxines urémiques). Le principal obstacle au développement de cette technique efficace est principalement d'ordre économique, en raison du coût plus élevé des hémodiafiltres, des liquides de substitution et des générateurs.

Hémodiafiltration « en ligne »

L'obstacle économique au développement de l'HDF peut être en partie levé par la production « en ligne » du liquide de substitution à partir d'une double ultrafiltration tangentielle du dialysat (figure 57.6). Certains constructeurs ajoutent un ultrafiltre supplémentaire à usage unique sur la ligne d'injection du liquide de substitution.

Cette technique « en ligne » transforme cependant chaque générateur de dialyse en une unité autonome de production d'importants volumes de solution injectable (6 litres/h) à partir d'une eau provenant du réseau d'eau potable et de dispositifs médicaux (solutions concentrées pour hémodialyse et bicarbonate de sodium en poudre). Cette solution de substitution produite et stérilisée « à froid » par ultrafiltration n'a pas de définition réglementaire car étant immédiatement injectée, un contrôle *a priori* de ses qualités (pureté chimique, stérilité, apyrogénicité) ne peut être réalisé. La sécurité de l'HDF « en ligne » repose donc notamment sur une extrême efficacité et fiabilité de la technique de production d'eau pour hémodialyse. Cette sécurité ne peut être garantie dans le temps que par un **système d'Assurance Qualité** comportant une analyse de ris-

ques qui définit et organise l'ensemble des modalités de surveillance et de contrôle de la chaîne de traitement d'eau. La circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 311 du 7 juin 2000 DHOS/E4/AFssaps/DGS/2007/52 du 30 janvier 2007 définit les règles à respecter pour la mise en œuvre de l'HDF « en ligne », notamment pour la qualité de l'eau. En 2003, plus de 1 600 malades étaient traités en France par cette technique qui fait l'objet d'études internationales pour évaluer si ses avantages théoriques se confirment en clinique. L'un des objectifs est de disposer d'une nouvelle technique de dialyse pour améliorer la qualité de vie et réduire le taux annuel de mortalité qui reste élevé (10-22 %) chez les malades IRCT traités par 3 séances hebdomadaires d'hémodialyse. Une étude publiée en 2006 (étude DOPPS) et portant sur 2 165 patients suivis pendant 3 ans dans 5 pays européens suggère que l'HDF « en ligne » améliore l'espérance de vie des malades en réduisant le risque de mortalité de manière importante (35 %). Sans réduire la sécurité sanitaire, ces résultats devraient conduire à l'assouplissement des contrôles afin que la technique d'HDF « en ligne » puisse être plus largement utilisée pour le bénéfice d'un plus grand nombre de malades.

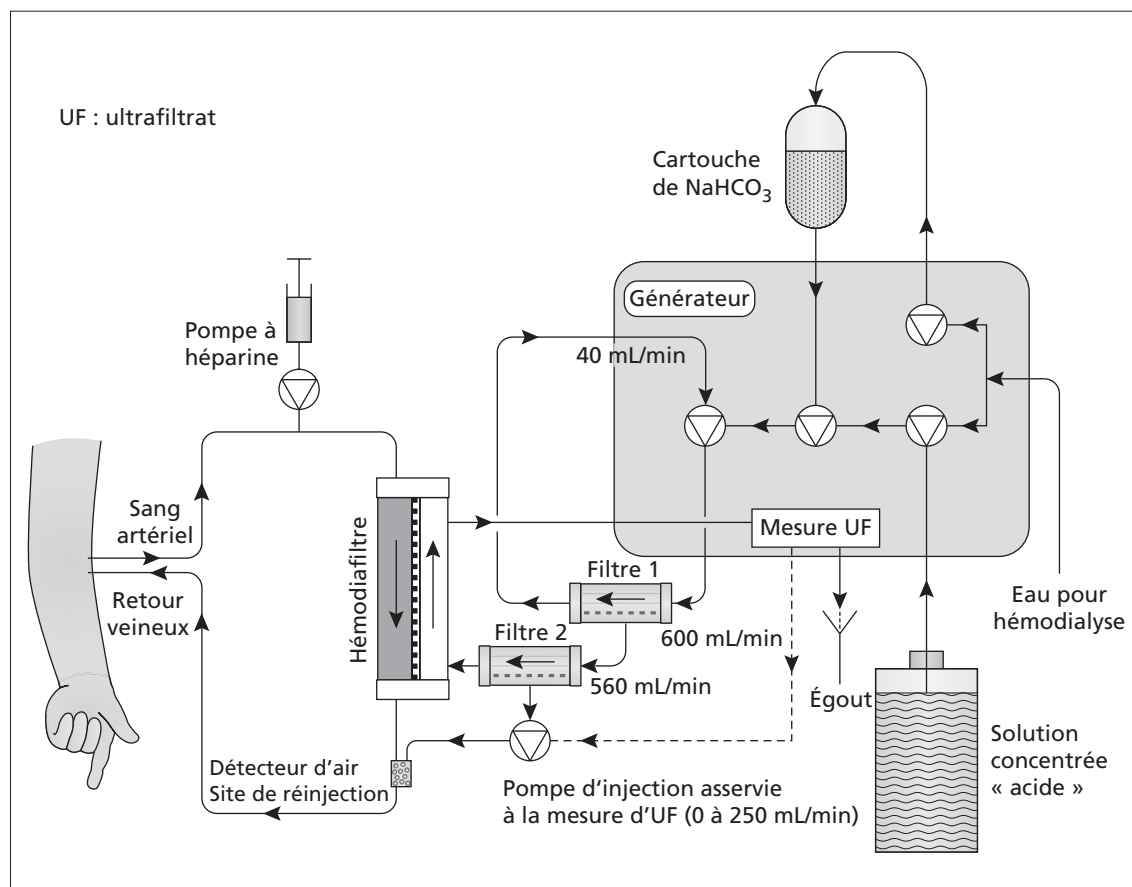


Figure 57.6. Schéma de la technique d'hémodiafiltration (HDF).

Tableau 57.9. Nature et fréquences minimales des contrôles préconisés par la circulaire DGS/DH/Afssaps n° 2000/337 du 20 juin 2000.

Méthode de dialyse	Nature du liquide	Paramètres	Nombre de séances de traitement par an par unité d'hémodialyse			
			< 200	200 à 1 000	1 000 à 10 000	> 10 000
HD	Eau HD	Conductivité Calcium Nitrates Substances oxydables Aluminium Bactériologie Endotoxines	1 fois/an	2 fois/an	4 fois/an	12 fois/an
		Tous les paramètres de la Pharmacopée européenne 6 ^e édition (2008)			1 fois/an	4 fois/an
		Paramètres complémentaires selon : – la ressource – les fluctuations saisonnières	À déterminer après une analyse de risque*			

* En cas de culture positive supérieure à la valeur limite admissible, l'identification des germes est indispensable

• Hémobiofiltration ou « biofiltration sans acétate »

Cette technique a pour avantage d'éliminer complètement l'utilisation d'un tampon acétate au profit du bicarbonate. Le dialysat ne comporte aucun tampon et la perte des bicarbonates sanguins dans le dialysat au niveau du dialyseur est compensée immédiatement par l'injection d'une solution de bicarbonate en postdilution dans le retour du sang veineux au malade. Cette approche, encore appelée biofiltration, améliore la tolérance clinique. Elle permet d'augmenter la part convective des échanges et de neutraliser avec précision l'acidose métabolique de chaque malade.

• Dialyse péritonéale (DP)

Contrairement aux méthodes précédentes, la DP ne nécessite pas de circulation extracorporelle du sang. L'épuration est assurée par des phénomènes :

- de diffusion passive de solutés selon un gradient de concentration ;
- de convection active (ultrafiltration) de solvant (eau) et de solutés selon un gradient de pression (grâce à un gradient osmotique dû à la présence de concentrations variables de glucose dans le dialysat) entre le sang circulant dans les capillaires péritonéaux et une ascite créée artificiellement par l'introduction dans la cavité péritonéale de 2 litres d'un liquide de dialyse stérile et apyrogène.

La surface d'échange du péritoine qui participe effectivement aux échanges est de 1 m² environ.

L'effet tampon est assuré habituellement par du lactate (concentration de 35 à 40 mmol/L) qui est métabolisé en bicarbonate mais un mélange de bicarbonate (25 mmol/L) et de lactate (15 mmol/L) en poche bicompartimentale améliore la biocompatibilité avec un pH de 7,4. Le gradient de pression osmotique est dû à la présence de concentrations variables dans le dialysat de cristalloïdes (glucose, acides aminés, glycérol) ou de colloïdes comme l'icodextrine

(polymère du glucose). Le glucose représente l'agent osmotique le plus utilisé (concentrations de 15, 25 et 42,5 g/L) mais une hyperosmolarité et un pH de 5,2 constituent des facteurs d'agression de la membrane péritonéale qui concourent à sa fibrose. De plus, au cours de la fabrication, le processus de stérilisation peut conduire à la formation de produits de dégradation du glucose qui peuvent affecter à long terme la perméabilité de la membrane péritonéale.

Les solutions à base d'icodextrine, iso-osmotiques au plasma (282 mOsm/L), utilisées pendant les échanges prolongés de 8 à 12 heures (échanges nocturnes en DPCA ou diurnes en DPA) permettent de diminuer la fréquence d'utilisation de solutions hypertoniques concentrées en glucose tout en maintenant une perte osmotique suffisante par ultrafiltration.

L'utilisation d'acides aminés (une seule poche/jour) permet de combiner les effets bénéfiques d'un pH plus physiologique de 6,7 avec des pouvoirs osmotiques et nutritionnels. Les risques liés à l'emploi de cette technique sont principalement de nature infectieuse (infection péritonéale, infection du cathéter). La complication la plus fréquente qui peut conduire jusqu'à l'arrêt de la technique est l'infection péritonéale. Un diagnostic de péritonite est porté lorsque l'examen cytologique du dialysat montre la présence de leucocytes (> 100 éléments/mm³) dont plus de 50 % de polynucléaires neutrophiles et la présence de germes à Gram positif ou négatif.

La péritonite est le plus souvent imputable à une erreur de manipulation (contamination manipulatoire). Si la fréquence moyenne est actuellement de 1 péritonite tous les 20 à 30 mois/patient, il est possible d'espérer une amélioration pour atteindre un taux comparable à celui enregistré au Japon (1 péritonite tous les 80 mois/patient).

Une perte de perméabilité de la membrane peut survenir après plusieurs années de traitement et imposer un transfert en hémodialyse.

Tableau 57.10. Principales caractéristiques de quelques solutions pour dialyse péritonéale.

Solutions pour DP	Agent osmotique	Osmolalité (mmol/kg)	pH	Tampon	Produits de dégradation du glucose	Nombre de poches
<i>Solution standard</i>						
Dineal	Dextrose (15-42,5 g/L)	358-511	5,2- 5,5	Lactate	+++	1
<i>Nouvelles solutions</i>						
Extraneal	7,5 % icodextrine	284	5,8	Lactate	+	1
Nutrineal	1 % acides aminés	365	6,7	Lactate	+	1
Physioneal	Glucose (15-42,5 g/L)	358-511	7,4	Bicarbonate	+	2
Balance	Glucose (15-42,5 g/L)	358-511	7,4	Lactate	+	2
Gambrosol Trio	Glucose (15-42,5 g/L)	358-511	7,0	Lactate	+	3

Solutions commercialisées pour la dialyse péritonéale (d'après Harris, 2005).

L'efficacité de la DP étant inférieure à celle de l'HD, la durée du traitement doit être beaucoup plus longue. Elle est réalisée en permanence dans le cas de la « dialyse péritonéale continue ambulatoire » (DPCA). Le changement de la solution de dialyse conditionnée en poches plastiques souples est réalisé 4 fois par jour. Habituellement, un des échanges quotidiens est réalisé avec un liquide de dialyse hypertonique (40 g/L de glucose), les trois autres échanges utilisent un liquide isotonique (15 g/L de glucose). Le liquide préalablement réchauffé à 37 °C est introduit en 10 à 20 min dans la cavité péritonéale au moyen d'un cathéter à demeure. La période d'échange dure de 4 à 6 heures le jour et 10 à 12 heures la nuit. La durée du drainage est de 20 à 30 min.

Afin d'améliorer la qualité de vie des patients et faciliter leur activité professionnelle, le changement diurne des poches peut être remplacé par une augmentation des échanges nocturnes grâce à un « cycleur automatique » qui permet la mise en œuvre d'une « dialyse péritonéale automatisée » (DPA). Ce dernier mode de traitement se développe mais la DPCA reste majoritaire (69,3 %).

La DP entraîne un risque de dénutrition en raison de la perte de plusieurs grammes de protéines par jour (une dizaine environ). Ce risque est particulièrement élevé chez les personnes âgées, chez qui l'apport de glucose en permanence ne favorise pas l'appétit.

Par rapport à l'HD, la DP a pour avantage de réaliser un traitement permanent qui évite les variations brutales de composition du milieu intérieur. Elle permet aussi de conserver une faible fonction rénale dite résiduelle avec une diurèse.

Du point de vue de la survie des malades, la DP semble supérieure à l'hémodialyse au cours des 2 premières années de traitement. Elle constitue souvent une méthode de choix pour les enfants et les personnes âgées.

Cependant, la DP et l'HD sont des méthodes complémentaires et non concurrentielles. Comme l'HD, la DP doit aussi être considérée comme un traitement de première intention qui peut être temporaire pour certains malades (attente de transplantation rénale ou de transfert en hémodialyse) ou définitif pour d'autres.

CONCLUSION

Avec une prévalence de 866 patients par million d'habitants et par an, l'insuffisance rénale terminale représente en France un véritable enjeu de santé publique. Elle nécessite un dépistage précoce pour retarder au maximum les complications de cette pathologie souvent mal comprise et mal connue car souvent asymptomatique.

Les techniques d'épuration extrarénale ne permettent pas de corriger tous les troubles de l'IRC, notamment ceux résultant de la perte des fonctions endocriniennes et métaboliques.

Cependant, une dialyse efficace entraîne la disparition de certains signes cliniques (troubles digestifs, asthénie) et une normalisation des chiffres tensionnels avec la restauration du « poids sec ». L'acidose métabolique, l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie sont en grande partie corrigées par la dialyse. L'hyperphosphorémie est contrôlée par des chélateurs de phosphore (sels de calcium), à défaut de pouvoir l'être efficacement par la dialyse. Une « dose efficace » de dialyse permet d'améliorer l'anémie, en augmentant la durée de vie des érythrocytes. Elle permet également d'améliorer la sensibilité au traitement par l'érythropoïétine recombinante humaine.

L'hémodialyse quotidienne représente une nouvelle stratégie qui devrait se développer car elle améliore la qualité du traitement. En effet, une répartition différente de la durée hebdomadaire de traitement par hémodialyse (6 séances de 2 h au lieu de 3 séances de 4 h) permet de prévenir certains troubles et d'améliorer notamment les problèmes d'anémie et les contraintes nutritionnelles.

Sur le plan de la diététique, le régime d'un malade dialysé doit comporter un apport protéique quotidien supérieur ou égal à 1,2 g/kg, pour prévenir une dénutrition protéique.

À long terme, le traitement par hémodialyse induit des pathologies iatrogènes comme l'amylose, l'athérosclérose, une dénutrition, des atteintes ostéo-articulaires qui concourent à un vieillissement accéléré de l'organisme. Cette situation résultant d'une insuffisance d'élimination des toxines urémiques par les techniques diffusives (HD)

a conduit au développement de membranes à haute perméabilité et à la mise en œuvre de techniques convectives (HF, HDF) pour améliorer l'épuration du milieu intérieur. Le récent développement des techniques de dialyse avec production « en ligne » d'un liquide de substitution confirme sur le plan de l'espérance de vie les intérêts théoriques d'une épuration plus efficace. Le développement des techniques convectives augmente encore a rappelé l'importance de la qualité du dialysat et principalement de l'eau. Cette amélioration de la qualité des liquides de dialyse est bénéfique pour toutes les techniques de dialyse car même en HD « classique » et quelle que soit la nature de la membrane, il existe toujours un certain degré de rétrofiltration.

La pureté chimique et microbiologique du dialysat ainsi que la biocompatibilité des membranes jouent certainement un rôle protecteur vis-à-vis du développement de complications résultant de processus inflammatoires chroniques.

Malgré la normalisation des chiffres tensionnels, l'HD n'améliore pas le pronostic des maladies cardiovasculaires qui demeurent la principale cause de mortalité des malades IRC.

Cependant, l'espérance de vie, estimée aujourd'hui à plus de 30 ans pour les patients en début de traitement, donne la mesure de l'avancée thérapeutique effectuée en 40 50 ans, car l'insuffisance rénale chronique évoluait alors en quelques semaines vers la mort.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome résultant d'une détérioration rapide (en quelques heures ou quelques jours) de la fonction excrétrice des reins qui était antérieurement stable. Elle se traduit par un syndrome de rétention azotée et un déséquilibre du bilan hydro-électrolytique. Le diagnostic est basé sur le dosage de la créatinémie ($> 106 \mu\text{mol/L}$ chez la femme ou $> 120 \mu\text{mol/L}$ chez l'homme) ou en cas d'augmentation supérieure à 20 % chez un malade déjà porteur d'une insuffisance rénale chronique (IRC).

Elle peut être :

- prérénale ou fonctionnelle,
- post rénale par obstruction des voies excrétrices,
- organique par lésions du parenchyme rénal.

Stratégie thérapeutique

Le traitement comprend :

- une thérapeutique symptomatique pour rétablir une diurèse, maintenir un état hydro-électrolytique normal et stabiliser la rétention azotée. Elle consiste à :
 - corriger la volémie (hypovolémie ou état d'hyperhydratation);
 - corriger l'hyperkaliémie (calcium, insuline/glucose, bicarbonate de sodium, résines, etc.);
 - corriger l'acidose métabolique (bicarbonate en attente de dialyse);
 - corriger la dénutrition;
 - traiter la thrombopathie et prévenir les hémorragies digestives;
- une épuration extrarénale :
 - réalisée en urgence (si kaliémie $> 6,5 \text{ mmol/L}$, acidose décompensée, hypercatabolisme, surcharge hydrosodée, hypertension maligne, intoxication médicamenteuse);
 - différée ou prophylactique.

Il existe plusieurs techniques d'épuration :

- les méthodes itératives :
 - l'hémodialyse itérative, la plus courante,
 - l'hémofiltration et l'hémodiafiltration itératives;

– les méthodes continues :

- l'hémofiltration et l'hémodiafiltration artério-veineuses continues,
- l'hémofiltration et l'hémodiafiltration veino-veineuses continues,
- la dialyse péritonéale.

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique se manifeste par une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire, suite à une destruction anatomique irréversible des néphrons.

Les causes sont diverses : glomérulopathies, néphropathies interstitielles, néphropathies vasculaires, néphropathies héréditaires.

Stratégie thérapeutique

Le traitement comprend :

- une thérapeutique préventive pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale (traitement des pathologies favorisant);
- une thérapeutique conservatrice, comprenant :
 - des mesures diététiques : restriction protidique, restriction hydrique, apport sodé contrôlé, réduction des apports externes de potassium et prévention de l'acidose;
- un traitement médicamenteux pour :
 - corriger l'hypertension artérielle (diurétiques de l'anse, IEC, β -bloquants);
 - corriger les troubles phosphocalciques (apport de calcium et de vitamine D, réduction des phosphates);
 - corriger l'anémie par l'érythropoïétine injectable et apport de fer par voie orale;
 - vacciner contre l'hépatite B;
- une thérapeutique par épuration extrarénale :
 - hémodialyse intermittente, technique de référence,
 - hémofiltration, hémodiafiltration, hémobiofiltration,
 - dialyse péritonéale.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Réaction « anaphylactoïde » au cours de la séance d'hémodialyse.

Un homme âgé de 39 ans, atteint d'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade terminal est traité par hémodialyse périodique (HD) à raison de trois séances de 4 heures par semaine. Lors de sa dernière séance de dialyse, il présente brutalement, une minute après le début de la séance, une sensation d'oppression thoracique avec dyspnée, suivie rapidement d'une chute sévère de la pression artérielle. Des manœuvres d'urgence sont effectuées. Dès que la sécurité du patient est assurée, une enquête étiologique est réalisée par le personnel soignant avec l'aide du pharmacien de l'établissement.

L'enquête permet de répertorier les éléments suivants :

- le patient est traité par HD depuis 6 mois. Son IRC est secondaire à une hypertension artérielle sévère. Il n'a pas d'antécédents d'allergie. Son traitement médicamenteux comprend du carbonate de calcium utilisé comme chélateur du phosphore, du calcitriol et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril 5 mg/j), prescrit à visée antihypertensive ;
- les séances de dialyse sont réalisées avec un dialyseur à membrane synthétique en polyacrylonitrile sulfonaté (AN69), stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Le dialysat comprend, entre autres, du bicarbonate (35 mmol/L) et une faible concentration d'acétate (4 mmol/L). La qualité bactériologique de l'eau utilisée pour la fabrication du dialysat est contrôlée une fois par semaine. Le générateur de dialyse est désinfecté après chaque séance et le dialyseur n'est pas réutilisé. L'héparinisation du circuit sanguin est réalisée par une perfusion continue d'héparine non fractionnée. Enfin, le patient est traité par érythropoïétine, 1 000 unités par voie sous-cutanée à la fin de chaque séance.

QUESTIONS

1. Quels sont les éléments du traitement d'urgence à effectuer devant une réaction anaphylactoïde en hémodialyse ?

- a) Injection IV de sérum physiologique à fort débit.
- b) Injection IV d'adrénaline.
- c) Injection IV de méthylprednisolone.
- d) Arrêt immédiat de la séance de dialyse.
- e) Oxygénothérapie.

2. Parmi les éléments suivants, quels sont ceux qui peuvent jouer un rôle dans la survenue d'une réaction anaphylactoïde en hémodialyse ?

- a) Traitement par IEC.
- b) Membrane de dialyse en polyacrylonitrile (AN69).

- c) Oxyde d'éthylène utilisé pour stériliser le dialyseur.
- d) Présence d'acétate dans le dialysat.
- e) Contamination microbienne du dialysat.

3. Quelles mesures doivent être prises pour éviter la récurrence de ce type de réaction ?

- a) Interrompre le traitement par IEC.
- b) Utiliser une autre membrane de dialyse.
- c) Utiliser un dialyseur stérilisé aux rayons γ gamma.
- d) Utiliser une héparine de bas poids moléculaire.
- e) Prescrire un traitement antihistaminique.
- f) Réaliser une désinfection du générateur de dialyse et contrôler l'efficacité de cette désinfection.
- g) Contrôler la qualité microbiologique du dialysat (recherche de bactéries et dosage des endotoxines).

RÉPONSES

1. a), b), c), d), e)

Devant une réaction anaphylactoïde présentant des critères de gravité tels qu'une dyspnée ou une hypotension, l'arrêt immédiat de la séance de dialyse s'impose. Toutes les autres mesures proposées peuvent également être utiles.

2. a), b), c), d), e)

Tous les facteurs proposés dans cette question peuvent être incriminés dans la survenue de réactions anaphylactoïdes (RA) en hémodialyse. L'association d'un traitement médicamenteux par IEC et d'une membrane synthétique de dialyse en polyacrylonitrile de type AN69 a été rendue responsable de RA fréquentes et sévères. Ces réactions étaient probablement dues à une augmentation brutale des concentrations plasmatiques de bradykinine. La synthèse de bradykinine était stimulée par les charges négatives présentes sur la membrane AN69 et le traitement par IEC augmentait la concentration plasmatique de la bradykinine en inhibant sa dégradation. Cependant un traitement chimique des membranes AN69 en polyacrylonitrile a permis de faire disparaître le risque d'interaction avec les IEC.

Les autres facteurs sont moins fréquemment impliqués dans la survenue de RA. La stérilisation des dialyseurs par l'oxyde d'éthylène pourrait être incriminée mais elle est actuellement parfaitement maîtrisée par les fabricants et n'est plus responsable de RA. L'acétate présent dans le dialysat à fortes concentrations peut être responsable de réactions d'intolérance moins sévères que les RA. La contamination microbienne du dialysat doit être systématiquement recherchée. En raison de l'utilisation de membranes

hautement perméables associées à des modifications géométriques des hémodialyseurs destinées à favoriser les échanges par convection (hémodifiltration interne ou rétrofiltration), le risque d'une RA ne doit pas être sous-estimé.

3. a), b) c), d), e), f), g)

La modification des membranes AN69 en polyacrylonitrile a permis de prévenir le risque d'une interaction entre la membrane de dialyse et un traitement par IEC. Il n'est théoriquement plus nécessaire de remplacer le traitement par IEC par un autre traitement antihypertenseur ou de changer de membrane de dialyse.

Les autres mesures énoncées **c), d), e)** ont peu d'incidence pour la prévention des RA, mais sont généralement proposées pour atténuer le prurit souvent observé chez les patients traités par hémodialyse.

La désinfection du générateur et le contrôle microbiologique de la qualité du dialysat sont des éléments importants à prendre en compte.

Cas n° 2. Prise en charge thérapeutique d'un malade atteint d'insuffisance rénale chronique.

Un homme de 50 ans est porteur d'une insuffisance rénale chronique (IRC) secondaire à une glomérulopathie primitive. Cette insuffisance rénale est sévère comme en témoignent les valeurs de créatininémie (500 µmol/L) et de la clairance de la créatinine (15 mL/min). Ce patient présente certaines complications de l'IRC : une hypertension artérielle, traitée par β-bloquant, et sur le plan biologique, une hyperkaliémie à 5,9 mmol/L, une hypocalcémie à 1,9 mmol/L et une hyperphosphorémie à 2,8 mmol/L.

QUESTIONS

1. Quelles mesures préventives doivent être proposées de manière générale dans l'IRC pour éviter son aggravation ?

- a) Contrôler la pression artérielle.
- b) Réduire la consommation de protéines animales.
- c) Interrompre le tabagisme.
- d) Éviter les médicaments néphrotoxiques.
- e) Boire beaucoup.

2. Quels traitements symptomatiques sont habituellement proposés devant le tableau présenté par ce patient ?

- a) Résine échangeuse d'ions (*Kayexalate*).
- b) Carbonate de calcium.
- c) Calcitriol.
- d) Érythropoïétine.
- e) Vaccination contre l'hépatite B.

3. Quelles adaptations de posologie sont indiquées devant un tel tableau d'IRC pour les médicaments suivants ?

- a) Aminosides.
- b) β-lactamines.
- c) Digoxine.
- d) Benzodiazépines.
- e) Diurétiques de l'anse.

RÉPONSES

1. a), b), c), d)

- a) Le contrôle de la pression artérielle (valeurs inférieures à 140/90 mmHg) est un élément primordial de la prévention de l'aggravation de l'IRC.
- b) Une restriction modérée en protides d'origine animale, de l'ordre de 0,8 g/kg/j reste une mesure recommandée par la plupart des équipes. Une restriction protidique trop sévère doit être évitée en raison du risque de dénutrition.
- c) Le tabac est susceptible d'aggraver l'insuffisance rénale et doit être stoppé.
- d) Les médicaments néphrotoxiques dont la prescription doit être évitée ou entourée de précautions comprennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antalgiques contenant du paracétamol (toxicité à long terme), les aminosides, les sulfamides et les produits de contraste iodés.
- e) En revanche, il est inutile et dangereux de conseiller de boire beaucoup à un patient atteint d'IRC. Il existe dans cette pathologie des troubles de la dilution de l'urine qui entraînent, en cas de boissons abondantes, un risque d'hyponatrémie.

2. a), b), e)

- a) Une résine échangeuse d'ions de type *Kayexalate* est indiquée pour traiter l'hyperkaliémie.
- b) Le carbonate de calcium est indiqué à la fois pour corriger l'hypocalcémie et comme chélateur du phosphore.
- c) Le calcitriol est théoriquement indiqué en raison du déficit en vitamine D présent dans l'IRC. Cependant, ce médicament ne peut être prescrit actuellement à ce patient en raison de l'hyperphosphorémie qu'il est susceptible d'aggraver.
- d) L'érythropoïétine (EPO) peut être prescrite chez un patient atteint d'IRC avant le stade de la dialyse en cas d'anémie sévère et invalidante et pour laquelle les principales causes ont été éliminées (carence martiale, saignement, syndrome inflammatoire). Le traitement par EPO ne ralentit pas l'évolution de l'IRC.
- e) La vaccination contre le virus de l'hépatite B est indispensable chez tous les patients atteints d'IRC qui risquent d'être confrontés à plus ou moins long terme au risque de contamination par ce virus en hémodialyse. Cette vaccination doit être entreprise le plus tôt possible après le diagnostic de l'IRC car la réponse est d'autant meilleure que l'IRC est moins sévère.

3. a), b), c) d) diminution des posologies; e) augmentation.

La meilleure attitude est de se reporter systématiquement à la notice du médicament en cas de prescription chez un malade atteint d'IRC.

- a) La posologie des aminosides doit être réduite et adaptée à la clairance de la créatinine. Il est de plus recommandé de ne pas dépasser 10 jours de traitement par aminosides en raison de la toxicité cumulative de ces antibiotiques.
- b) La posologie des β -lactamines doit en général être réduite. La persistance de concentrations sériques efficaces de manière prolongée peut être utile chez les malades traités par hémodialyse car elle permet de n'administrer l'antibiotique que toutes les 48 heures, lors de la séance de dialyse, en profitant de l'accès vasculaire de l'hémodialyse. Le capital veineux de ces

malades est en général extrêmement faible. Des effets secondaires à type de troubles de la conscience surviennent en cas de surdosage en *Tiénam*.

- c) La posologie de la digoxine doit être réduite. Des doses d'un demi à un comprimé trois fois par semaine sont souvent suffisantes. Le contrôle de la digoxinémie permet de guider la prescription.
- d) Un traitement par benzodiazépine doit être interrompu ou voir sa posologie réduite en cas d'IRC. Un grand nombre d'épisodes de troubles de la conscience sont imputables à ce type de traitement.
- e) Les diurétiques de l'anse sont un des rares médicaments dont la posologie doit être augmentée au cours de l'IRC afin de conserver leur efficacité. Ces médicaments sont indiqués en cas d'hyperhydratation extracellulaire (hypertension artérielle et œdèmes).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABDELAZIZ D., HERMELIN-JOBET I., MARTIN P. — Conception d'une installation de production d'eau pour hémodialyse. Élaboration d'un système qualité. Retour d'expérience (1^{re} partie). *ITBM-RBM*, 2000, 21, 164-89.
- BAZ M., DURAND C., RAGON A. *et al.* — Using ultrapure water in haemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int. J. Artif. Organs*, 1991, 14, 681-685.
- CANAUD B., LEBLANC M., LERAY-MORAGUES H., DELMAS S., KLOUCHE K., VELA C., BÉRAUD J.-J. — Insuffisance rénale aiguë : DÉSORDRES nutritionnels et conséquences thérapeutiques. *Néphrologie*, 1998, 19, 75-81.
- CANAUD B. — Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. *EMC* (Elsevier, Paris), *Néphrologie*, 18-063-B-10, 2006.
- CANAUD B. *et al.* — Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kid. Int.*, 2006, 69 (11), 2087-2093.
- CAPELLI G., PERRONE S., CIUFFREDA A. — Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13 (suppl. 5), 12-16.
- Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 311 du 7 juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.
- CIRCULAIRE DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 du 30 janvier 2007 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.
- Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000/337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour hémodialyse des patients insuffisants rénaux.
- COMSTOCK T.J. — Quantification of renal function. In: DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., Posey L.M. eds, *Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach*. Stamford, Appleton & Lange, 3^e éd., 1997, 867-885.
- CORONEL B., MERCATELLO A. — Insuffisance rénale aiguë. In: Hillon P., Le Jeune C.I., Aubert P. eds, *Thérapeutique. De la physiopathologie au traitement*. Paris, Frison-Roche, 1994, 408-423.
- DAUGIRDAS J.T., TODD S. — *Handbook of Dialysis*. Collection Handbook, Eds Little, Brown, Boston, 2nd éd., 1994.
- FAUVEL J.-P., LAVILLE M. — Insuffisance rénale chronique. In: Hillon P., Le Jeune C.I., Aubert P. eds, *Thérapeutique. De la physiopathologie au traitement*. Paris, Frison-Roche, 1994, 399-407.
- GOLPER T.A., MARX M.A., SHULER C., BENNETT W.M. — Drug dosage in dialysis patients. In: Jacobs C., Kjellstrand C.M., Koch K.M., J.F. eds, *Replacement of renal function by dialysis*. Winchester, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 4th éd., 1996, 750-820.
- HARRIS D., ELDER G., KAIRAITIS L., RANGAN G. — *Basic Clinical Dialysis*. McGraw Hill Medical Australia, Oxford University Press, 2005.
- HARMOINEN A., LEHTIMAKI T., KORPELA M. *et al.* — Diagnostic Accuracies of Plasma Creatinine, Cystatin C, and Glomerular Filtration Rate Calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) Formulas. *Clin. Chem.*, 2003, 49 (7), 1223-1225.
- JUNGERS P., MAN NK, LEGENDRE C. — *L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement*. Collection « Médecine-Sciences », Flammarion, Paris, 1998.
- KANFER A., KOURILSKY O., PERALDI M.N. — *Néphrologie et troubles hydro-électrolytiques*. Collection « Abrégés de médecine », Masson, Paris, 1997.
- KLEINKNECHT D., PALLOT J.-L. — Épidémiologie et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë en 1997. Données récentes. *Néphrologie*, 1998, 19, 49-55.
- LAUDE-SHARP M., CAROFF M., SIMARD L. *et al.* — Induction of IL-1 during hemodialysis : Transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kid. Int.*, 38 (1990), 1089-1094.
- LAMEIRE N. — La prévention médicamenteuse de l'insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie*, 1998, 19, 69-73.
- LEDEBO I. — Ultrapure dialysis fluid – how pure is it and do we need it? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22 (1), 20-3.
- LEVY J., MORGAN J., BROWN E. — *Oxford Handbook of Dialysis 2nd Ed.* Oxford University Press, Oxford, 2004.
- MACRON-NOGUES F., VERNAY M., EKONG E., THIARD B., SALANAVE B., FENDER P., ALLEMAND H. — The Prevalence of ESRD Treated With Renal Dialysis in France in 2003. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, 46, 309-315.
- MAHER J.-F. — Pharmacological considerations for renal failure and dialysis. In: Maher J.F. eds, *Replacement of*

- renal fonction by dialysis*. Dordrecht Kluwer Academic Publishers, 3th éd., 1989, 1018-1076
- MAN N.K. — Controversies and Issues in Hemodiafiltration Therapy. *Blood Purif.*, 2004, 22 (suppl 2), 2-7.
- MEYRIER A. *et al.* — Maladies rénales de l'adulte. Collection « Marketing », Ellipses, Paris, 1993.
- Pharmacopée européenne*, 4^e édition 2002 6^e édition 2008.
- RICHEL G. — *Néphrologie*. Collection « Marketing », Ellipses Paris, 1988
- SIMON P. — *Dialyse rénale*. Collection « Abrégés de médecine », Masson, Paris, 1996.
- ST PETERS W.L., MIHALOVIC S.W., VARGAS-RUIZ M., LAMBRECHT L.J. — Chronic renal failure and End-stage renal disease. In : DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., Posey L.M. eds, *Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach*. Stamford Appleton & Lange 3rd éd. 1997, 913-957.
- TIELEMANS C., GASTALDELLO K., MELOT CH., KAHN R.J., VANHERWEGHEM J.-L. — La biocompatibilité de la membrane d'hémodialyse influence-t-elle le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë ? *Néphrologie*, 1998, 19, 89-91.
- VINSONNEAU C. — Hémofiltration versus hémodialyse intermittente en réanimation. In : ROBERT R., HONORE P.M., BASTIEN O. *Les circulations extracorporelles en réanimation*. Elsevier, Paris, 2006, 249-263.
- WARD R.A. — Worldwide water standards for hemodialysis. *Hemodialysis International*, 2007, 11, S18-S25.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1184
Glaucome primitif à angle ouvert	1184
<i>Anatomopathologie du glaucome primitif à angle ouvert</i>	1184
<i>Physiopathologie de l'humeur aqueuse</i>	1184
<i>Diagnostic et surveillance du glaucome</i>	1185
Tonométrie	1186
Examen de la papille optique	1186
Évaluation du champ visuel	1186
<i>Rôle des récepteurs adrénergiques au niveau de l'œil</i>	1186
<i>Médicaments prescrits dans le glaucome à angle ouvert</i>	1186
Médicaments réduisant la sécrétion de l'humeur aqueuse	1186
Médicaments augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse	1188
Associations médicamenteuses	1188
<i>Traitement non médicamenteux</i>	1189
Traitement au laser	1189
Traitement chirurgical	1189
<i>Stratégie thérapeutique dans le glaucome primitif à angle ouvert</i>	1189
<i>Optimisation thérapeutique</i>	1189
Posologie/plan de prise	1189
Contre-indications et effets indésirables	1191
Optimisation de l'administration	1191
Conseils au patient	1192
Glaucome aigu par fermeture de l'angle	1192
<i>Physiopathologie</i>	1192
<i>Stratégie thérapeutique</i>	1193
Médicaments du glaucome aigu par fermeture de l'angle : traitement de la crise	1193
Traitement définitif	1194
<i>Médicaments contre-indiqués chez les patients atteints de glaucome aigu par fermeture de l'angle</i>	1194
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1195
Références bibliographiques	1196

58

Traitement des glaucomes primitifs

Chapitre révisé pour cette édition par :

Antoine Dupuis

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Poitiers, maître de conférences
en pharmacie clinique, faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Nicolas Venisse

*Praticien hospitalier, pharmacien,
CHU de Poitiers, France,
Chargé d'enseignement,
faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Chapitre initialement rédigé par :

Philippe Courtois

*Praticien hospitalier,
pharmacien, CHU Poitiers;
professeur, pharmacie clinique,
faculté de pharmacie,
Poitiers, France*

Isabelle Princet

*Praticien hospitalier,
pharmacien, CHU Poitiers,
Poitiers, France*

GÉNÉRALITÉS

À toute détérioration de la structure oculaire correspond une altération de l'acuité visuelle ayant des répercussions plus ou moins graves sur le champ visuel et pouvant aboutir à une cécité.

Cette détérioration peut être la conséquence d'étiologies diverses dont la fréquence d'apparition est variable ; le facteur âge reste cependant prépondérant au moins dans trois cas :

- la dégénérescence maculaire après 75 ans et cela d'autant plus qu'elle va de pair avec l'allongement de l'espérance de vie. Elle est due à une altération ou à une destruction de la partie de l'œil responsable de la vision précise ;
- la cataracte, généralement bilatérale, conséquence d'une opacification du cristallin. C'est la première cause de baisse de l'acuité visuelle liée à l'âge et c'est aussi la seule qui soit réversible après intervention chirurgicale ;
- les glaucomes qui peuvent être de plusieurs types mais dont deux représentent 90 % de cette pathologie à savoir le glaucome primitif à angle ouvert (GAO) qui s'oppose au glaucome aigu par fermeture de l'angle (GFA). Ils se caractérisent dans les deux cas par une augmentation de la pression intraoculaire (PIO). Les glaucomes secondaires (traumatiques, post-inflammatoires, iatrogènes, etc.) sont volontairement exclus de cette étude.

GLAUCOME PRIMITIF À ANGLE OUVERT

Le GPAO touche environ 800 000 personnes en France. Cette maladie est redoutable car elle ne provoque pas de douleurs ni de baisse de l'acuité visuelle du moins au début, et elle peut conduire à la cécité si elle n'est pas traitée. Un patient sur deux ne sait pas qu'il a un glaucome, et les dégâts sont irréversibles une fois constitués ; c'est pourquoi le dépistage précoce par un examen auprès d'un ophtalmologiste est capital.

Les facteurs de risque connus pour le GPAO sont les suivants :

- l'âge : la fréquence augmente après 40 ans ;
- la race : les noirs sont plus touchés et plus sévèrement que les blancs ;
- les antécédents : le support génétique du GPAO a été démontré ;
- une PIO élevée, la myopie, le diabète, la prise de corticoïdes.

ANATOMOPATHOLOGIE DU GLAUCOME PRIMITIF À ANGLE OUVERT

Le GPAO, comme son nom l'indique ne modifie pas l'angle iridocornéen. C'est le plus fréquent des glaucomes (60 à 70 %). Son évolution reste silencieuse et dans la plupart des

cas longtemps asymptomatique. Ceci implique une volonté de dépistage systématique surtout après 40 ans.

Les signes cardinaux du GPAO sont, dans l'ordre :

- l'augmentation de la PIO ;
- une atrophie irréversible des fibres optiques ;
- la perte du champ visuel.

Il s'agit d'une affection bilatérale pour laquelle le traitement médical qui doit être maintenu à vie consiste à obtenir une normalisation du tonus oculaire, car dans le GPAO, l'hypertonie est un des signes essentiels, conséquence d'une diminution de la perméabilité du trabéculum. Il existe des facteurs aggravants conduisant :

- au GAO pigmentaire ainsi appelé en raison d'une perte des pigments de l'iris qui viennent obturer le trabéculum ;
- au GAO par pseudo-exfoliation, d'origine génétique, qui aboutit également au blocage du trabéculum.

Tous les traitements actuellement disponibles ne visent qu'à abaisser la PIO. Cependant l'existence de glaucomes à pression normale explique le rôle majeur des phénomènes ischémiques dans la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes au cours du GPAO, d'où la nécessité de maintenir la meilleure perfusion de la tête du nerf optique.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HUMEUR AQUEUSE

L'humeur aqueuse est un liquide incolore et limpide. L'iris divise l'espace occupé par l'humeur aqueuse en deux chambres d'inégale importance :

- la chambre antérieure qui sépare l'iris de la cornée ;
- la chambre postérieure qui sépare l'iris du cristallin et de la vitrée.

L'humeur aqueuse est sécrétée au niveau des procès ciliaires, à partir des éléments du sang capables de traverser par des mécanismes actifs ou passifs la barrière hémato-aqueuse représentée par les tissus de l'iris et du corps ciliaire.

L'humeur aqueuse grâce à la PIO qu'elle engendre permet de maintenir la forme de la chambre antérieure de l'œil. Elle est animée de mouvements incessants créant des courants de la chambre postérieure vers la chambre antérieure et des courants de convection dans cette dernière (figure 58.1).

L'humeur aqueuse répond ainsi aux besoins métaboliques du cristallin, du centre de la cornée et du trabéculum qui sont loin des apports vasculaires du limbe. À l'inverse, elle permet le recueil et le transport des déchets.

Chez le sujet non glaucomateux, près de 90 % de l'humeur aqueuse s'écoulent hors de l'œil au travers du filtre trabéculaire vers le canal de Schlemm et ses efférents à savoir : veines épisclérales, veines orbitaires et jugulaires. Le reste est éliminé au travers de l'iris, du corps ciliaire, de la choroïde et de la sclère.

Il existe au niveau du trabéculum et de la paroi interne du canal de Schlemm une résistance normale à l'écoulement qui est vaincue grâce à un processus de vacuolisation cellulaire entretenu par un gradient de pression hydrostatique.

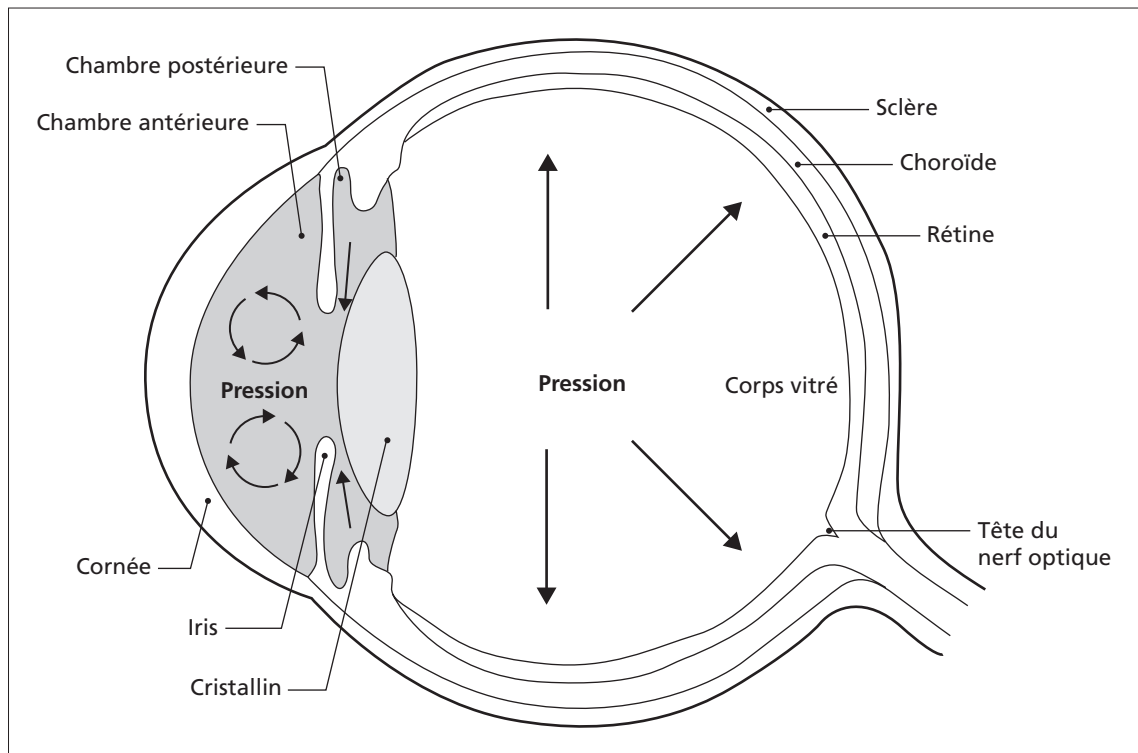


Figure 58.1. Circulation et pression dues à l'humeur aqueuse.

Dans le GPAO, l'augmentation de la PIO due principalement à l'humeur aqueuse, bien que non obligatoire, constitue un signe de base de cette affection.

Il faut savoir que des fluctuations de cette pression peuvent exister en raison :

- de variations nyctémérales ;
- de traitements médicamenteux (diminution avec β -bloquants, augmentation suite à une corticothérapie locale ou générale).

Le flux sanguin oculaire participe également mais à un degré moindre à cette PIO :

- lorsque la pression augmente, le flux artériel est maintenu sauf en ce qui concerne le débit au niveau de la choroïde qui diminue ; ceci a pour conséquence une diminution de la vascularisation de la tête du nerf optique et donc une altération de la fonction visuelle ;
- l'augmentation du flux ciliaire conduit à une hausse de la pression hydrostatique entre les capillaires et le milieu intraoculaire et se traduit par une augmentation de la production d'humeur aqueuse.

L'augmentation de la PIO perturbe également la circulation uvéale veineuse avec un retentissement en amont sur la circulation artérielle du corps ciliaire.

L'on considère comme théoriquement normale une pression statistiquement de l'ordre de 15 ± 6 mmHg. Le risque

de dégradation du nerf optique augmente avec l'élévation de la PIO. Si pour une valeur de 20 mmHg ce risque est de 1, il passe à 12 pour une valeur de 24-25 mmHg.

Il n'existe pas de pression normale ou pathologique mais un facteur de risque qui augmente en même temps que la PIO. Si cette pression critique est facile à déterminer chez le sujet ayant déjà une dégradation des fibres axonales, il n'en va pas de même en l'absence de lésions. On prend alors en compte d'autres facteurs de risque (antécédents familiaux, vasculaires, etc.).

Si la PIO est supérieure à 26 mmHg, il faut systématiquement traiter même en l'absence de facteur de risque ou de lésions du nerf optique.

DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE DU GLAUCOME

Le glaucome est un problème majeur de santé publique, nécessitant un dépistage systématique de masse, en particulier dans la population de plus de 40 ans.

La surveillance d'un glaucome tout comme son dépistage repose sur trois examens clés :

- la tonométrie ;
- l'examen de la papille optique ;
- l'évaluation du champ visuel.

Tonométrie

La pression oculaire qui règne à l'intérieur de l'œil est évaluée à l'aide d'un tonomètre. Après instillation d'une goutte de collyre anesthésique dans chaque œil, on applique sur la cornée un prisme en plastique qui permet de mesurer la PIO. La normale est comprise entre 9 et 21 mmHg, et ne dépend pas directement de la pression artérielle. Cette PIO peut varier suivant les heures de la journée et de la nuit. On peut également enregistrer cette PIO avec un tonomètre à air qui envoie un petit jet d'air sur la cornée.

La gonioscopie, réalisé après instillation d'un collyre anesthésique, consiste à appliquer sur la cornée un verre de contact de petite taille permettant d'examiner l'angle iridocornéen et de classer le type de glaucome.

Examen de la papille optique

Il s'effectue par l'examen de fond d'œil. Il comprend l'examen de l'aspect, de la forme, de la couleur de la papille optique avec différents systèmes optiques. Cet examen peut se réaliser avec ou sans dilatation de l'iris, et des photographies de la papille peuvent même être enregistrées.

Évaluation du champ visuel

L'enregistrement du champ visuel par périmétrie permet de réaliser un bilan fonctionnel et d'adapter ainsi la stratégie thérapeutique. De même, il permet de suivre l'évolution de la maladie. L'altération du champ visuel se caractérise principalement par l'apparition de scotomes (lacune dans le champ visuel) de formes variées.

RÔLE DES RÉCEPTEURS ADRENERGIQUES AU NIVEAU DE L'ŒIL

Les récepteurs α adrénergiques (α_2) sont présents au niveau de l'épithélium des procès ciliaires, dans le muscle ciliaire et dans la rétine.

Leur stimulation entraîne une diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse et une augmentation de son élimination par voie uvéosclérale.

La stimulation α_1 peut entraîner une vasoconstriction (corps ciliaire et rétine) néfaste dans le glaucome, d'où l'intérêt de substances sélectives des récepteurs α_2 .

Les récepteurs β -adrénergiques sont présents au niveau de l'épithélium des procès ciliaires, du trabéculum et des parois vasculaires.

Leur stimulation entraîne une augmentation de la sécrétion de l'humeur aqueuse et facilite l'écoulement trabéculaire.

Leur blocage entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, propriété à l'origine de l'utilisation thérapeutique des β -bloquants.

MÉDICAMENTS PRESCRITS DANS LE GLAUCOME À ANGLE OUVERT

Médicaments réduisant la sécrétion de l'humeur aqueuse

► β -bloquants par voie locale

Les collyres β -bloquants se sont imposés comme un traitement pharmacologique de choix (tableau 58.1). Ils diminuent la pression oculaire chez l'homme sain ou glaucomateux en réduisant la production de l'humeur aqueuse essentiellement par deux mécanismes d'action :

- diminution de la sécrétion active des cellules de l'épithélium ciliaire en empêchant les transferts ioniques responsables du passage de l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure ;
- diminution de la diffusion et de l'ultrafiltration passive par blocage des récepteurs adrénergiques ou constriction des vaisseaux et des capillaires ciliaires.

La baisse initiale de PIO est rapide avec un maximum d'efficacité 2 à 4 heures après instillation selon le produit et une durée d'action de 24 heures en moyenne, chaque instillation devant avoir au moins 12 heures d'efficacité.

Trois questions principales vont guider le choix de l'ophtalmologiste :

- le médicament est-il aussi efficace que le timolol, qui reste aujourd'hui le produit de référence ?
- quelle est la tolérance locale et générale ? Du point de vue bronchique, aucun β -bloquant ne peut dispenser de précautions d'emploi et ils sont contre-indiqués en cas d'asthme sévère ;
- quelles sont les particularités distinctives : effet ASI (activité sympathomimétique intrinsèque), anesthésique local, picotements, brûlures, bradycardie, bronchoconstriction, dyslipidémie, débit sanguin oculaire, demi-vie sérique ? La durée d'action est un facteur garant de l'efficacité du traitement afin d'éviter le caractère néfaste des pics tensionnels.

À long terme le blocage des récepteurs β entraîne leur multiplication ce qui est une source possible d'échappement thérapeutique et de rebond à l'arrêt du traitement. Ce phénomène semble moins fréquent avec les collyres ayant un effet ASI.

► Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les épithéliums du corps ciliaire contiennent une forte concentration d'anhydrase carbonique. Celle-ci est à l'origine de la création d'un effet osmotique qui va entraîner un flux passif d'eau et donc d'humeur aqueuse dans la chambre postérieure. L'inhibition de l'anhydrase carbonique a pour conséquence une baisse de production de l'humeur aqueuse et donc une baisse de la PIO. Pour que cette baisse soit significative il faut inhiber au moins 99 % de l'enzyme.

Ils sont utilisés :

- **par voie générale** : acétazolamide (*Diamox*), de façon provisoire soit en attente d'une intervention chirurgicale, soit lorsqu'il y a une contre-indication aux autres traitements ;

Tableau 58.1. Médicaments réduisant la sécrétion de l'humeur aqueuse.

β-bloquants		
β-bloquants β1 sélectifs sans ASI		
bétaxolol	Bétoptic	0,25, 0,5%
	Bétoptic unidoses	0,25 %
β-bloquants non β1 sélectifs avec ASI		
béfunolol	Bentos	0,25, 0,5%
lévobunolol	Bétagan	0,5-1%
	Bétagan unidoses	0,5%
cartéolol	Cartéol	0,5, 1, 2%
	Cartéol unidoses	1, 2% et LP
	Cartéol	1, 2% et LP
	Cartéabak	1, 2%
β-bloquants non β1 sélectifs sans ASI		
métiopranolol	Bétanol	0,1, 0,3, 0,6%
timolol	Timoptol	0,1, 0,25, 0,5 % et LP
	Digaol	0,1, 0,25, 0,5 %
	Gaoptol	0,1, 0,25, 0,5 %
	Nyolol	0,1, 0,25, 0,5 %
	Ophtim unidoses	0,25, 0,5 %
	Digaol unidoses	0,25, 0,5 %
	Timabak	0,1, 0,25, 0,5 %
	Timocod	0,1, 0,25, 0,5 %
	Timolol	0,1, 0,25, 0,5 %
	Timolol	0,1 %
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique		
<i>par voie générale</i>		
acétazolamide	Diamox	Comprimé sécable 250 mg
<i>par voie locale</i>		
dorzolamide	Trusopt 2 %	Collyre à 2 %
	Dorzolamide 2 %	Collyre à 2 %
Mydriatiques sympathomimétiques		
dipivéphrine	Propine 0,1 %	Collyre à 0,1 %
Agonistes α2-mimétiques		
apraclonidine	lopidine 1%	Collyre à 1%
brimomidine	Alphagan	Collyre à 0,2%

– **par voie locale :** dorzolamide (*Trusopt, Dorzolamide*) soit en association avec un collyre β-bloquant (une goutte 2 fois par jour), dorzolamide-timolol (*Cosopt*), soit en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux β-bloquants ou lorsque ceux-ci sont contre-indiqués (une goutte 3 fois jour).

► Mydriatiques sympathomimétiques

L'adrénaline (épinéphrine) stimule les récepteurs adrénergiques, ce qui diminue la résistance à l'écoulement et augmente la perméabilité des voies uvéosclérales. Bien qu'ayant une action importante sur la PIO, elle est peu utilisée en tant

que telle en raison des effets indésirables locaux qu'elle entraîne et qui constituent une cause fréquente d'abandon du traitement : sensation de brûlure et vasodilatation secondaire de la conjonctive : larmoiements, yeux rouges. Des effets indésirables généraux peuvent parfois être notés.

L'adrénaline n'ayant pas une très bonne pénétration cornéenne, on lui préfère une prodrogue plus lipophile (dipivalyl épinéphrine ou dipivéphrine) qui permet de réduire considérablement les concentrations utiles. La transformation en adrénaline a lieu sous l'action des estérases présentes dans l'humeur aqueuse, après passage au travers de la cornée.

L'effet est identique à celui de l'adrénaline mais les concentrations utilisées diminuent les effets indésirables. La durée d'action étant de 12 à 14 heures, l'instillation est biquotidienne.

► **Agonistes α_2 adrénergiques**

La stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques présynaptiques ciliaires inhibe la libération synaptique de la noradrénaline. Contrairement aux β -bloquants peu efficaces la nuit, les α_2 agonistes demeurent actifs durant tout le nyctémère. Les effets indésirables sont en partie liés à leur sélectivité.

L'apraclonidine, sous forme de collyre, est indiquée dans le traitement additionnel à court terme dans le but de retarder une intervention chirurgicale ou au laser. Chez l'adulte, l'efficacité de l'apraclonidine diminuant avec le temps, le traitement sera d'un mois maximum, une goutte 3 fois par jour en association avec d'autres antiglaucomateux.

La brimomidine présente une très bonne sélectivité par rapport aux récepteurs α_2 et possède un double mécanisme par réduction de la sécrétion d'humeur aqueuse et augmentation de son élimination par voie uvéo-sclérale.

Médicaments augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse

► **Myotiques parasymphomimétiques**

Les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, lorsqu'ils sont activés, entraînent un myosis par rétrécissement de la pupille ; ceci s'accompagne d'un élargissement du canal de Schlemm dû à une traction exercée sur le trabéculum par contraction du muscle ciliaire. L'écoulement de l'humeur aqueuse est ainsi facilité entraînant une diminution de la PIO. L'action de la pilocarpine sur la PIO est d'autant plus importante que la pression est élevée. Elle est indiquée non seulement dans le GPAO mais également (voir plus loin) dans le glaucome à fermeture d'angle.

La posologie est variable selon les patients. En général, les dosages à 1 et 2 % sont suffisants. La durée d'action, quelle que soit la concentration, est assez brève (environ 8 heures).

Les effets indésirables sont nombreux, en particulier un myosis (durée 5 à 6 heures) et des troubles de l'accommodation. La pilocarpine provoque une ouverture de la barrière hémato-aqueuse aboutissant au passage de protéines dans la chambre antérieure. Tout cela rend la pilocarpine inconfortable et nuit à son observance ; en revanche, sa toxicité est faible.

En cas d'intervention chirurgicale, il faut prévenir l'anesthésiste car il y a une possibilité de potentialisation des curarisants.

Il existe un dérivé de synthèse, le carbachol, qui est un cholinergique puissant ayant également une activité anticholinestérasique modérée. Il doit être utilisé de préférence le soir si une instillation est suffisante. L'intensité du myosis et de l'accommodation qu'il entraîne peut être à l'origine d'un décollement de la rétine.

► **Prostaglandines**

Le latanoprost et le bimatoprost sont des prodrogues ; absorbés par la cornée et transformés par hydrolyse lors de leur passage, ils sont actifs dans l'humeur aqueuse.

Ce sont des analogues de la prostaglandine F2 α , agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaissent la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale et secondairement en réduisant au niveau du trabéculum les résistances à l'écoulement.

Le bimatoprost est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine F2 α qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Tout comme le latanoprost, il réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement uvéo-scléral de l'humeur aqueuse et en améliorant l'écoulement par le trabéculum.

Associations médicamenteuses

Si l'action d'un seul médicament est insuffisante pour abaisser la PIO, il est possible d'associer plusieurs principes actifs, soit au sein d'un même collyre, soit par instillations répétées (tableau 58.3). Si l'association de principes actifs dans une même spécialité peut se révéler avantageuse, cela n'est pas toujours le cas lorsqu'il s'agit de plusieurs collyres nécessitant de nombreuses prises journalières nuisibles à l'observance et au confort du patient.

En pratique, le choix de ces associations est réduit, il doit tenir compte de la capacité du patient à supporter objectivement et subjectivement ce traitement maximum.

► **Association β -bloquant/myotique**

Les β -bloquants constituent le premier traitement des glaucomes en diminuant la production d'humeur aqueuse bien que l'hypertonie dans le GPAO, comme dans la plupart des glaucomes, soit due à une augmentation de la résistance à l'écoulement. En cas d'insuffisance d'effet β -bloquant, l'adjonction de myotiques représente le meilleur choix en raison de la forte synergie de ces deux produits.

► **Association β -bloquant/inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**

Il s'agit d'une synergie partielle, l'association étant plus efficace que chacune des catégories de produits prise séparément. Bien qu'elle cumule l'impact des effets secondaires généraux, cette combinaison peut se révéler utile.

► **Association β -bloquant/adrénergique**

Pour que cette association présente un intérêt il vaut mieux utiliser un β -bloquant β_1 sélectif type bétaxolol avec par exemple un adrénergique comme l'apracoloni-dine (*Iopidine*) ou la brimomidine (*Alphagan*).

► **Autres associations**

Des associations de timolol avec un analogue des prostaglandines (*Xalacom*) ainsi qu'avec un mydriatique (*Combigan*) ont été récemment proposées.

Tableau 58.2. Médicaments augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse.

DCI	Noms commerciaux	Présentation
Myotiques parasymphomimétiques		
pilocarpine	<i>Isoptopilocarpine</i>	0,5, 1, 2 %
	<i>Pilo</i>	1, 2 %
	<i>Pilocarpine Faure</i>	1, 2 %
carbachol	<i>Isoptocarbachol</i>	1,5 %
Prostaglandines		
latanoprost	<i>Xalatan</i>	0,005 %
bimatoprost	<i>Lumigan</i>	0,3 mg/mL
travoprost	<i>Travatan</i>	40 µg/mL

Tableau 58.3. Associations d'antiglocaumeaux.

Composition	Noms commerciaux
cartéolol 2 % + pilocarpine 2 %	<i>Carpilo</i>
timolol 0,5 % + pilocarpine 2 %	<i>Pilobloq</i>
timolol 0,5 % + dorzolamide 2 %	<i>Cosopt</i>
timolol 0,5 % + latanoprost 0,005 %	<i>Xalacom</i>
timolol 0,5 % + brimonidine 0,2 %	<i>Combigan</i>

TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX

Traitement au laser

Il est en général réservé au sujet âgé pour lequel le traitement chirurgical ne peut être envisagé.

► Trabéculoplastie au laser à argon

Cette technique complète souvent le traitement médical devenu insuffisant et permet de l'alléger, voire de le supprimer. La trabéculoplastie consiste à diriger et à focaliser sur le trabéculum l'énergie de nombreux impacts de laser à argon. La brûlure ainsi provoquée entraîne la formation d'une cicatrice rétractile modifiant le filtre trabéculaire et ouvrant de nouvelles voies de passage de l'humeur aqueuse vers le canal de Schlemm.

► Cyclodestruction

Il s'agit d'une destruction du corps ciliaire réalisée à l'aide d'ultrasons ou par photocoagulation au laser.

Dans les glaucomes réfractaires à tout traitement, au stade ultime avec douleur, la destruction du corps ciliaire a prouvé son efficacité pour abaisser la PIO. Cette technique doit être considérée comme de dernier recours car elle expose notamment à la perte fonctionnelle du globe oculaire en raison de l'hypotonie irréversible qu'elle provoque. Les lasers capables de photocoaguler le corps ciliaire sont soit le laser YAG soit le laser Diode.

Traitement chirurgical

► Trabéculéctomie

Elle assure dans 80 % des cas un abaissement significatif de la PIO. Après intervention, les voies d'évacuation de l'humeur aqueuse sont essentiellement représentées par l'espace conjonctival. Elle permet ainsi une protection du nerf optique et donc de la vision. Il s'agit de l'opération de référence.

► Sclérectomie

Il s'agit de réaliser une ouverture de la paroi externe du canal de Schlemm sans pénétration dans la chambre antérieure (lit scléral). Lors de cette intervention, on peut y associer la pose d'un implant de collagène qui maintiendrait une ouverture dans l'espace sous-conjonctival.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE GLAUCOME PRIMITIF À ANGLE OUVERT

Le but du traitement est de réduire la PIO à une valeur inférieure à 20 mmHg.

En matière de contrôle de la PIO rien n'est jamais définitivement acquis (figure 58.2) ; c'est ainsi que par exemple la modification d'un traitement antihypertenseur systémique par remplacement d'un β -bloquant par un IEC entraînera une réaugmentation de la PIO.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Posologie/plan de prise

► β -bloquants par la voie locale

La plupart des collyres contenant un β -bloquant sont présents sous deux dosages : standard et fort. La posologie est à adapter en fonction des résultats de la mesure de la PIO.

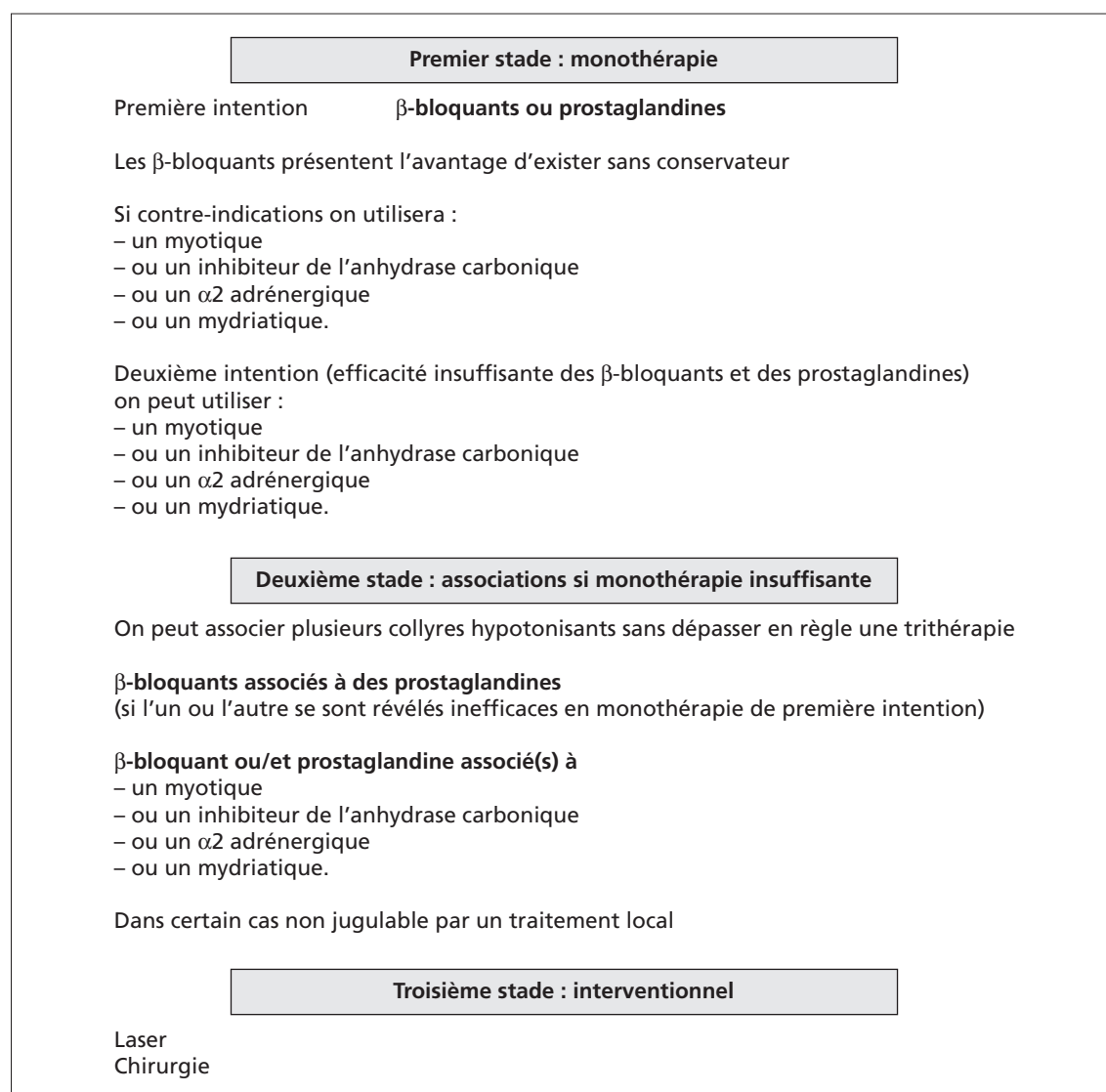


Figure 58.2. Stratégie thérapeutique dans le glaucome primitif à angle ouvert.

Elle est d'une goutte du dosage standard 2 fois par jour ou d'une goutte pour les formes LP et jusqu'à 2 gouttes par jour pour le dosage fort. À noter que les présentations en unidose, à l'inverse des flacons, ne contiennent pas de conservateur (chlorure de benzalkonium).

► **Inhibiteur de l'anhydrase carbonique**

Par voie générale, l'acétazolamide est utilisé généralement 3 fois par jour à la dose de 125 mg (1/2 comprimé).

Par voie locale, le dorzolamide s'administre à raison d'une goutte de collyre dans l'œil malade 3 fois par jour en cas de monothérapie et d'une goutte 2 fois par jour dans l'œil malade en cas d'association avec un β -bloquant.

► **Mydriatiques sympathomimétiques**

La dipivéphrine est administrée à raison d'une goutte dans l'œil malade 2 fois par jour.

► **Agonistes $\alpha 2$ adrénergiques**

La posologie est d'une goutte dans l'œil malade, 3 fois par jour pour l'apraclonidine et 2 fois par jour pour la bromidrine.

► **Prostaglandines**

La posologie est d'une goutte par jour avec un effet maximum (baisse de la pression pouvant atteindre 35 %) lorsque l'administration a lieu le soir.

Contre-indications et effets indésirables

► β -bloquants par la voie locale

Les contre-indications sont celles de la classe des β -bloquants :

- insuffisance cardiaque ;
- troubles du rythme ;
- hypotension ;
- bronchopathies ;
- asthme avéré ;
- diabète.

Les effets indésirables sont essentiellement locaux et de type :

- réduction des sécrétions lacrymales conduisant à une sécheresse oculaire ;
- symptômes d'irritation locale avec brûlures ou picotements en début de traitement ;
- troubles visuels.

Toutefois, malgré la voie d'administration locale, un passage systémique est toujours possible et des effets indésirables généraux des β -bloquants peuvent alors être observés.

► Inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie générale

Il existe peu d'effets secondaires oculaires après administration d'un inhibiteur systémique. Par contre, les effets indésirables généraux sont importants et dose-dépendants. En cas d'utilisation prolongée et/ou chez les sujets à risque (acidose métabolique, diabète, âge), il faut surveiller l'ionogramme sanguin (hypokaliémie), la glycémie (effet hyperglycémiant des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique), la formule sanguine et l'uricémie.

► Inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie locale

L'administration simultanée d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie locale et par voie générale n'est pas recommandée. Le port de lentilles de contact est déconseillé.

Les effets indésirables observés sont : goût amer, brûlures et picotements, vision trouble, larmoiements, conjonctivite, inflammation et réactions palpébrales, céphalées, asthénies, lithiase urinaire.

Les contre-indications sont :

- insuffisances rénale, hépatique ou surrénalienne graves ;
- risques de coliques néphrétiques ;
- hypersensibilité aux sulfamides.

► Mydriatiques sympathomimétiques

La dipivéphrine provoque des effets indésirables essentiellement oculaires, le plus souvent de type congestion oculaire ou hyperhémie et sensation de brûlure ou de picotement. Plus rarement, une photophobie et des céphalées sont décrites.

Ils doivent être utilisés avec prudence en cas de pathologie cardio-vasculaire.

► Agonistes α_2 adrénergiques

Les effets indésirables peuvent être locaux et généraux.

Au niveau oculaire, sont considérés comme allergiques et nécessitant l'arrêt du traitement : hyperhémie, prurit, sensation de corps étranger, larmoiement, œil sec, conjonctivite, anomalie de la vision.

Des effets indésirables systémiques peuvent survenir à type de céphalées, d'œdème facial, d'asthénie, d'arythmies, de sécheresse de la bouche, de sécheresse nasale.

Ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angor, une insuffisance coronarienne ou cardiaque sévère, une hypertension cérébrovasculaire et chez le sujet déprimé.

Les contre-indications comprennent les antécédents de pathologie cardio-vasculaire sévère ou instable non contrôlée, port de lentilles souples (sécheresse).

► Myotiques parasymphatomimétiques

Les effets indésirables locaux : épaississement de l'humeur aqueuse, diminution de l'acuité visuelle, réversibles à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables systémiques entraînent des manifestations du type cholinergique. En raison de leurs effets indésirables marqués, ils sont actuellement peu prescrits.

► Prostaglandines

Les prostaglandines sont susceptibles de modifier progressivement mais de façon définitive la couleur des yeux en augmentant la quantité des pigments bruns dans l'iris. Ce changement est surtout observé chez les patients dont l'iris est de couleur claire et hétérochrome.

Une légère sensation de corps étranger ainsi qu'une hyperhémie conjonctivale ont été décrites chez certains patients. Les seules contre-indications concernent l'hypersensibilité à l'un des constituants ou le port de lentilles de contact.

Optimisation de l'administration

► Problème relatif au port de lentilles de contact

Il concerne essentiellement les lentilles de contact souples hydrophiles. Lorsque l'on utilise un collyre contenant un conservateur (chlorure de benzalkonium), ce qui est le cas général (sauf unidoses), il peut y avoir un phénomène d'adsorption de ce conservateur sur les lentilles et, secondairement, un relargage.

Certains collyres entraînent une diminution de la sécrétion lacrymale incompatible avec le port de lentilles (cas général des β -bloquants).

► Améliorations galéniques

Les unidoses et le système multidoses *Abak* présentent un double intérêt : assurer une stérilité parfaite et délivrer les traitements au long cours sans conservateur, ces derniers ayant un rôle délétère sur la conjonctive.

Chez certains patients pour lesquels il est difficile de modifier les habitudes, le système multidoses *Abak* peut

être une alternative intéressante. Il permet à partir d'un flacon de délivrer un collyre sans conservateur, celui-ci étant retenu sur un absorbant auquel est adjoint un filtre empêchant la pénétration de micro-organismes à l'intérieur du flacon assurant ainsi la stérilité.

Nombreux sont les arguments mettant en cause la présence de conservateurs dans les flacons de collyre entraînant une inflammation du tissu conjonctival, particulièrement avec des adrénergiques ; d'où la nécessité, en cas d'intervention chirurgicale, d'arrêter l'emploi de collyres avec conservateur un mois avant et de prescrire éventuellement un anti-inflammatoire local.

► **Améliorer l'observance en diminuant les instillations**

• **Associations médicamenteuses fixes**

Plusieurs β -bloquants associés à la pilocarpine ou à la dorzolamide sont disponibles. Ils permettent d'instiller moins de gouttes dans la journée ce qui favorise la compliance. Les études de bioéquivalence ont validé l'usage de ces associations par rapport aux collyres séparés (2 gouttes au lieu de 5 et 2,5 fois moins de conservateur). La pilocarpine en raison de ses effets indésirables sur la vision et de céphalées est déconseillée chez certains patients.

• **Collyres d'action prolongée**

Plusieurs systèmes permettent de réduire les concentrations des collyres et donc d'améliorer leur tolérance (résines, viscosifiants). Le *Timoptol LP* contient une gomme spéciale le gelrite, tiré des algues, qui se polymérise au contact du calcium lacrymal permettant d'obtenir en une seule instillation quotidienne l'équivalent de 2 instillations.

La tolérance est bonne. Certains patients se plaignant d'une vision trouble, il est possible de l'administrer le soir avant le coucher.

Conseils au patient

- Motiver le patient afin qu'il instille son ou ses collyres tous les jours, dans les deux yeux et de façon indéfinie.
- Respecter les règles d'hygiène :
 - éviter de conserver un flacon dans une poche de vêtement,
 - se laver les mains avant une instillation,
 - éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes car il y a un risque de contamination du contenu du flacon. Cet inconvénient n'existe pas avec les unidoses ou les systèmes *Abak* et *Comod*.

Le système *Abak* est basé sur le principe d'une membrane antibactérienne évitant le risque de contamination lorsque le flacon se regonfle après éjection de la goutte.

Le système *Comod* évite également l'usage du conservateur. Il permet l'éjection de la goutte sans retour d'air.

Il permet au collyre d'être utilisé jusqu'à 12 semaines après ouverture.

- L'instillation doit se faire dans le cul-de-sac conjonctival en abaissant la paupière inférieure, le regard dirigé vers le haut.

Il est possible de diminuer l'absorption systémique et donc les effets généraux en comprimant du doigt l'angle interne de l'œil et en gardant les yeux fermés au moins 2 min après l'instillation ; de plus l'effet hypotonisant oculaire est renforcé.

- En cas d'association de différents collyres, toujours respecter un délai d'au moins 10 min entre chaque instillation.
- Sauf spécification particulière (*Xalatan*), les collyres doivent être conservés à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 25 °C (ne pas réfrigérer, ne pas congeler).
- La mention « contre-indiqué en cas de glaucome » mentionnée sur une spécialité ne concerne que les glaucomes par fermeture d'angle.
- En cas de remplacement d'un collyre antiglaucomateux par un autre, interrompre le premier médicament après la dernière prise de la journée à la dose appropriée et prendre le relais avec le nouveau collyre le jour suivant.

**GLAUCOME AIGU
PAR FERMETURE DE L'ANGLE**

Ce type de glaucome représente entre 10% et 20% des glaucomes et ne survient que sur des globes oculaires prédisposés de par leur conformation anatomique. Le GFA est dans la majorité des cas un accident survenant chez un sujet à risque présentant une étroitesse constitutionnelle de l'angle irido cornéen due, par exemple, à une hypermétropie ou à un cristallin volumineux. L'augmentation de l'épaisseur du cristallin est normale au cours du vieillissement mais, dans le cas présent, elle va favoriser un blocage pupillaire.

PHYSIOPATHOLOGIE

Il s'agit d'une affection aiguë et douloureuse qui constitue une urgence ophtalmique. Le globe oculaire est dur, la cornée perd son brillant (devient « glauque ») avec larmoiement et mydriase. Ces signes s'accompagnent de photophobie et d'une diminution brutale de la vision sur un œil rouge et douloureux. Les prodromes sont décrits par les patients comme la perception de halos colorés.

L'humeur aqueuse sécrétée en permanence par les procès ciliaires ne peut s'évacuer en raison d'un accollement de l'iris sur le cristallin au niveau pupillaire. Il en résulte une accumulation de l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure avec augmentation de la pression. Sous la poussée, il y a renflement de l'iris qui s'adosse à la cornée,

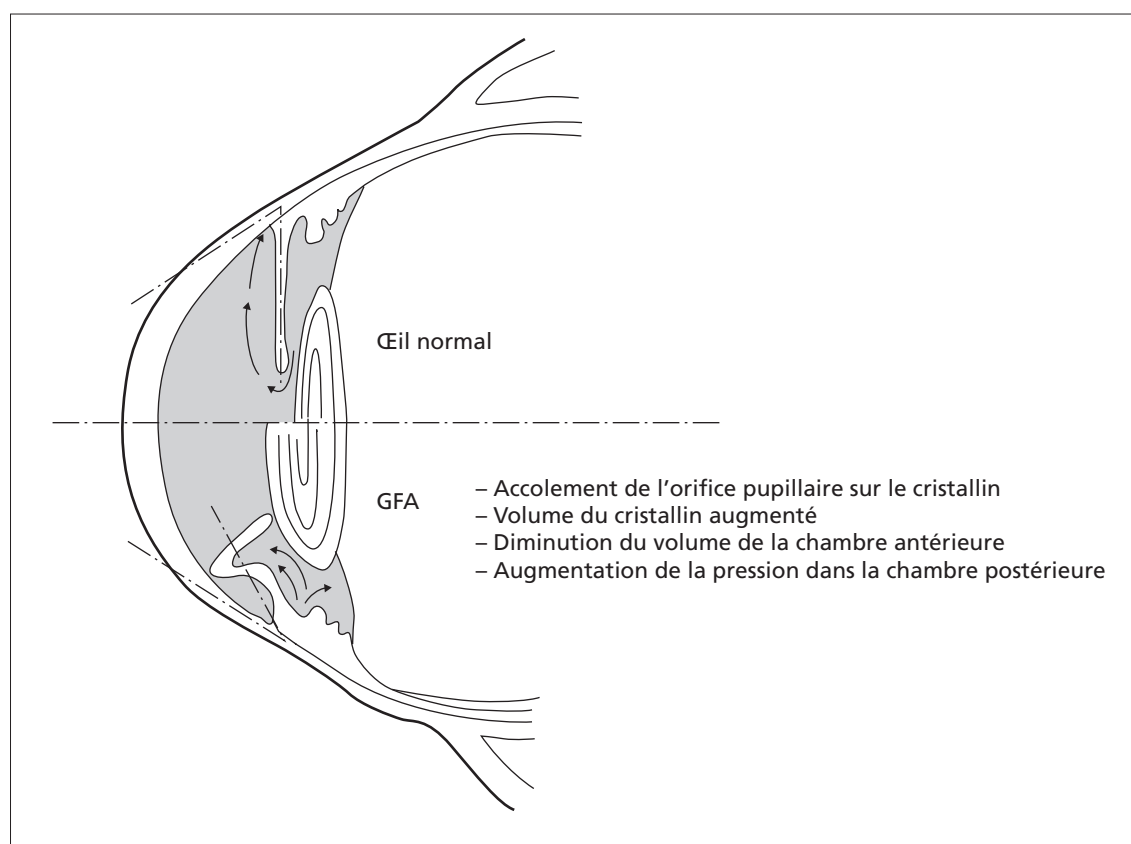


Figure 58.3. Glaucome aigu par fermeture de l'angle.

ce qui explique la fermeture de l'angle irido cornéen. Dans ces conditions l'humeur aqueuse ne peut s'évacuer par le trabéculum, celui-ci se trouvant isolé de la chambre antérieure (figure 58.3).

Il existe des facteurs déclenchants comme le stress, l'angoisse, l'émotion, l'accommodation, l'obscurité mais ce sont surtout les médicaments capables de provoquer une mydriase qui représentent de par leur mécanisme d'action le risque majeur.

Les parasympatholytiques et α sympathomimétiques employés par voie générale ou locale sont dans ce cas.

Il faut donc bien avoir à l'esprit que la mention « contre-indiqué en cas de risque de glaucome » concerne le GFA et non le GPAO.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Médicaments du glaucome aigu par fermeture de l'angle : traitement de la crise

Il s'agit d'un traitement curatif d'urgence qui a pour but d'abaisser très rapidement la PIO en vue d'intervenir par chirurgie.

• Diminution de la production d'humeur aqueuse

La production d'humeur aqueuse peut être réduite par : les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, le mannitol et les β -bloquants collyres.

• Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

L'acétazolamide (*Diamox* 500 mg IM, IV, perfusion) est utilisé initialement par voie injectable, de préférence IV, la voie IM étant très douloureuse. Le relais se fait ultérieurement par voie orale.

• Mannitol

Le mannitol à 20 % en perfusion IV permet une réduction rapide de la PIO mais il est à éviter en raison du risque d'hypotension et de désorientation chez le sujet âgé.

• β -bloquants collyres

Voir traitement du GPAO, p. 1191.

► Augmentation de l'élimination de l'humeur aqueuse

Elle se fait par les collyres myotiques parasympathomimétiques. Leurs instillations répétées contribuent à lever le blocage de l'humeur aqueuse et déterminent un myosis

qui favorisera la réalisation différée d'une iridotomie ou d'une iridectomie.

Durant la crise, la posologie est de 2 gouttes toutes les 10 min pendant 1 heure puis toutes les 1 à 2 heures.

Dans le GPFA les propriétés myotiques de la pilocarpine sont beaucoup plus importantes que son action sur l'élimination de l'humeur aqueuse proprement dite.

Traitement définitif

La crise hypertonique peut être évitée en réalisant préventivement ou en différé sur un œil rendu normotome dont la cornée s'est éclaircie soit :

- soit une iridotomie bilatérale au laser YAG. L'intervention consiste à percer un trou près de la racine de l'iris qui va faciliter le passage de l'humeur aqueuse de la chambre postérieure vers la chambre antérieure en court-circuitant la pupille ;
- soit une iridectomie périphérique. S'agissant d'une intervention à globe ouvert, elle nécessite une anesthésie locale.

MÉDICAMENTS CONTRE-INDIQUÉS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME AIGU PAR FERMETURE DE L'ANGLE

• Médicaments contre-indiqués par voie générale

Parasympatholytiques. — Antispasmodiques, antisécrétoires, antiparkinsoniens, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques.

Sympathomimétiques. — Bronchodilatateurs, antiasthmatiques, IMAO, antiparkinsoniens dopaminergiques.

• Médicaments contre-indiqués par voie locale

Collyres et produits rhinologiques avec vasoconstricteur. Collyres dilatants type : atropine, néosynéphrine, *Mydriaticum*.

En cas d'intervention chirurgicale prévenir l'anesthésiste d'une prédisposition au glaucome aigu par fermeture de l'angle.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Glaucome par ouverture d'angle.

Un patient de 55 ans est hospitalisé en cardiologie car il présente depuis quelques jours des syncopes à répétitions. À l'interrogatoire le malade, connu pour être insuffisant rénal, déclare être suivi depuis 6 mois pour des problèmes d'hypertension et prend actuellement un comprimé par jour de *Cordarone* 200 mg. Il y a environ deux mois, il a consulté un ophtalmologiste car il avait l'impression d'une « baisse de sa vision » ; celui-ci lui a prescrit du *Timolol* collyre à 0,50 % dont il met une goutte dans chaque œil, deux fois par jour. L'examen clinique révèle seulement une bradycardie de repos de l'ordre de 50 pulsations par minute.

systémique de ce produit est possible. Par ailleurs, son association avec la *Cordarone* est déconseillée car elle peut entraîner des troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction cardiaque par suppression des mécanismes sympathiques compensateurs.

Il est donc vraisemblable, compte tenu de l'apparition récente des syncopes et de la bradycardie de repos constatée, que le collyre soit responsable de ces troubles.

2. a), d)

a) La pilocarpine à 2 % sera proposée en remplacement du *Timolol* en respectant la posologie et le rythme d'administration : une goutte dans chaque œil, 2 fois par jour. S'agissant d'un parasympathomimétique, il n'y a pas de contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque. La bradycardie de repos devrait diminuer et supprimer les syncopes.

Il faudra rappeler les effets secondaires classiques qui peuvent éventuellement nuire à l'observance du traitement : myosis pouvant être gênant, augmentation de la sécrétion lacrymale, spasme transitoire de l'accommodation après administration, modification possible du champ visuel. Après un mois de traitement, il est souhaitable de faire contrôler la PIO.

d) Il est également possible de proposer *Xalatan* analogue de la prostaglandine F_2 qui a l'avantage de ne nécessiter qu'une instillation par jour, facilitant l'observance. Avertir le patient du risque éventuel de modification de la couleur de ses yeux.

NB : La *Propine*, sympathomimétique, est à éviter chez l'hypertendu et le *Diamox*, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal.

3. Non seulement il faut maintenir non seulement le traitement, la limite supérieure de la PIO admissible étant de 15 ± 7 mmHg, mais on peut également envisager une bithérapie associant par exemple : *Iopidine/Xalatan* puisque nous sommes en présence d'une contre-indication aux β -bloquants. Toutefois, les effets indésirables nombreux nuisent à l'observance du traitement.

4. a), b), d)

a) Risque de bronchospasme : l'emploi de collyres β -bloquants constitue une contre-indication absolue chez les malades présentant des antécédents d'asthme bronchique ou de pneumopathies obstructives graves en raison du risque de blocage des récepteurs β_2 au niveau de la musculature bronchique.

b) Phénomène de Raynaud : cet effet indésirable est dû à une vasoconstriction périphérique induite par le blocage des récepteurs β_2 adrénergiques.

d) Du fait du passage possible dans la circulation générale, il peut y avoir des effets systémiques identiques à ceux des β -bloquants prescrits par voie générale, en particulier dans la bradycardie de repos.

QUESTIONS

1. Parmi les médicaments indiqués par le patient, l'un d'entre eux peut-il être la cause de ces syncopes ? Pourquoi ?

2. Si un changement de thérapeutique ophtalmique s'avère nécessaire, que proposeriez-vous ? Argumentez votre réponse.

- a) *Propine*.
- b) *Diamox*.
- c) *Pilocarpine* 2 %.
- d) *Xalatan*.

3. À l'examen en ophtalmologie, on constate que la PIO bilatérale est de 28 mmHg avec une légère altération du champ visuel et une atteinte du nerf optique. Faut-il maintenir ou modifier le traitement ?

4. Parmi les affirmations suivantes, quels sont les effets secondaires que les collyres β -bloquants peuvent entraîner ?

- a) Asthme.
- b) Phénomène de Raynaud.
- c) Dépôts cornéens.
- d) Insuffisance cardiaque.
- e) Insuffisance hépatique.

RÉPONSES

1. La *Cordarone* à cette posologie constitue un traitement d'entretien de l'hypertension. En raison d'une élimination urinaire négligeable, elle peut être donnée sans risque aux posologies usuelles chez l'insuffisant rénal. Le *Timolol* collyre à 0,50 est utilisé ici à une concentration forte. S'agissant d'un β -bloquant, le passage

NB: S'agissant presque exclusivement de *Timolol* comme β -bloquant en collyre, celui-ci est dépourvu d'activité sélective β_1 .

Les microdépôts cornéens sont dus à *Cordarone*, ils sont pratiquement constants chez l'adulte et en général localisés à l'aire sous-pupillaire. Les dépôts sont réversibles à l'arrêt du traitement et ne constituent pas une contre-indication. Exceptionnellement, ces microdépôts peuvent s'accompagner de halos colorés ou de sensation de brouillard.

Cas n° 2 : glaucome par fermeture de l'angle.

Une femme de 70 ans est amenée en consultation au service des urgences en ophtalmologie. Elle se plaint d'une baisse brutale de la vision de l'œil droit associée à des douleurs orbito-frontales. Une mesure de la PIO indique que celle-ci est de 42 mmHg. Le diagnostic de GFA est facilement posé. À l'interrogatoire on apprend que suite à une rhinite elle est sous traitement depuis 4 jours avec *Dénoral* comprimés, 3 fois par jour, associé à du paracétamol 500 mg gélule, 6 gélules par jour. La patiente indique qu'elle n'a jamais eu d'antécédents particuliers ni oculaires ni généraux connus.

QUESTIONS

1. Quels peuvent être les signes subjectifs ayant précédé la crise?
2. Quels sont les signes objectifs du GFA?

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BECHETOILLE A. — *Les glaucomes*. Jappenard, Paris, 1997.

CHAINED G. — Les lasers utilisés en ophtalmologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 1999, 372, 73-75.

DECROIX M.-O., GUELF M.-C., SOUBIES-MONFRAIX I. — Sujets âgés et glaucomes. *Actualités Pharmaceutiques*, 1997, 359, 21-23.

DICTIONNAIRE VIDAL — Paris, 2006.

DOROSZ — *Guide pratique des médicaments 18^e édition*. Maloine, Paris, 2006.

MSD CHIBERT — Antiglaucmateux par voie locale. In: *Memento thérapeutique* Laboratoires MSD Chibert, Paris, 1998; 37-84.

3. Dans l'énoncé clinique existe-t-il des facteurs susceptibles d'être à l'origine de la crise et pourquoi?
4. Quel peut être le traitement médical d'urgence pour normaliser la PIO?
5. Quel est le traitement définitif pour éviter la récurrence des crises de glaucome?

RÉPONSES

1. Il peut s'agir de halos colorés, de brouillard visuel.
2. À l'examen l'œil est rouge, dur et la cornée présente un aspect terne. La mydriase est constante.
3. La présence dans *Dénoral* d'un parasympathomimétique entraîne un relâchement du sphincter irien; celui-ci contribue à l'accolement de l'iris sur le cristallin et donc à la fermeture de l'angle avec comme conséquence, une augmentation très importante de la PIO.
4. On utilisera *Diamox* à dose élevée (1 à 2 g en IV lente) ou dans la tubulure d'une perfusion si celle-ci est mise en place. Il est conseillé d'éviter la voie IM qui se révèle douloureuse. À défaut et en l'absence de contre-indication, on peut utiliser un collyre à la pilocarpine sur la base de deux gouttes toutes les 10 min la 1^{re} heure, puis deux gouttes toutes les 1 à 2 heures jusqu'au retour à une PIO correcte.
5. Une fois la crise terminée, on peut réaliser sur l'œil rendu normotone une iridotomie au laser YAG.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1200
<i>Historique</i>	1200
<i>Physiopathologie</i>	1200
<i>Différentes formes cliniques</i>	1200
Psoriasis vulgaire	1200
Psoriasis pustuleux	1201
Complications	1201
Forme de l'enfant	1201
<i>Évolution</i>	1201
<i>Étiologie</i>	1202
Médicaments antipsoriasiques	1203
<i>Classification</i>	1203
<i>Mécanisme d'action-relation structure-activité</i>	1205
Traitements locaux	1205
Traitements généraux	1206
Photochimiothérapie	1206
<i>Pharmacocinétique</i>	1207
Traitements locaux	1207
Traitements généraux	1207
Photochimiothérapie : les psoralènes	1207
<i>Autres médicaments</i>	1207
Stratégie thérapeutique	1207
<i>Principes de traitement : traitements d'attaque et d'entretien</i>	1208
Traitement d'attaque	1208
Traitement d'entretien	1208
<i>Indications des traitements locaux</i>	1208
<i>Indications des traitements généraux</i>	1209
<i>Cas particuliers</i>	1210
Traitement de l'enfant	1210
Traitement de la femme enceinte	1210
Traitement de la personne âgée	1210
Traitement en cas de rhumatisme psoriasique associé	1210
Traitement en fonction des différentes formes cliniques	1210
Optimisation thérapeutique	1211
<i>Optimisation de la posologie et de l'administration</i>	1211
Traitements locaux	1211
Traitements généraux	1212
Photochimiothérapie	1212
<i>Prévention de l'iatropathologie</i>	1213
Prévention des risques majeurs	1213
Prévention des effets indésirables	1215
<i>Conseils au patient</i>	1218
CE QU'IL FAUT RETENIR	1219
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1219
Références bibliographiques	1220

59

Traitement du psoriasis

Françoise Desablens

Praticien hospitalier, pharmacien des hôpitaux,
Groupe hospitalier Sud;
maître de conférences, pharmacie clinique,
CHU Amiens, France

Catherine Lok

Médecin des hôpitaux, Groupe hospitalier Sud,
service de dermatologie, CHU, Amiens, France

Chapitre non actualisé pour cette édition

GÉNÉRALITÉS

HISTORIQUE

Robert Willan (1757-1812) fondateur de la dermatologie moderne décrit et dénomma le psoriasis en 1805, mais la bible décrivait déjà cette maladie de peau comme une impureté imposant l'exclusion du malade de la vie sociale. Avant Jésus-Christ, cette dermatose inconnue mais spectaculaire était déjà soignée par des traitements divers (oignons, sel de mer, excréments de guêpe, lait de sycomore, etc.). Cette idée de culpabilité du malade pèsera longtemps et continue de peser sur les maladies de peau et en particulier, sur le psoriasis.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le psoriasis est une des maladies les plus fréquentes touchant 3 % des populations européennes. L'incidence de la maladie est la même dans les deux sexes. Les sujets Noirs sont plus rarement atteints par l'affection.

C'est une dermatose inflammatoire et proliférative survenant sur un terrain génétique prédisposé, caractérisée par un épaissement cutané dû à une accélération importante du renouvellement épidermique, passant de 28 jours à 7 jours environ. Le nombre de mitoses dans l'épiderme est augmenté et le temps de transit dans les cellules entre la couche basale et la couche cornée est beaucoup plus bref que dans la peau normale.

Elle est associée à un trouble de la différenciation terminale et à une inflammation dermique faite d'une migration de polynucléaires neutrophiles et d'une infiltration du derme et de l'épiderme par des macrophages et des lymphocytes T activés. Ce phénomène inflammatoire agresse l'épiderme avec libération d'enzymes lysosomiales et de cytokines par ces lymphocytes, avec entretien de l'hyperprolifération et des troubles de la différenciation.

C'est une maladie chronique évoluant par poussées entrecoupées de rémissions dont la lésion typique est une macule érythémateuse surmontée de squames blanchâtres sèches bien limitées arrondies ou ovalaires, de taille variable, se détachant pour former des pellicules (lésion érythémato-squameuse). Les lésions, prédominant aux zones de friction ou de grattage, sont parfois pustuleuses et peuvent s'accompagner d'atteintes extracutanées.

Dans la majorité des cas c'est une maladie bénigne, toutefois inesthétique et provoquant une souffrance psychologique pour le malade.

Chez 10 % des patients, surviennent des formes graves en particulier rhumatismales ou généralisées. Elles sont parfois la conséquence d'une erreur thérapeutique (ex. : utilisation d'une corticothérapie par voie générale).

Toutefois, le psoriasis n'est jamais contagieux quelle que soit la localisation des lésions.

Le **diagnostic** est avant tout clinique et généralement facile, n'imposant pas d'examen complémentaires. Il

sera éventuellement confirmé par un examen histologique après biopsie cutanée.

DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES

Psoriasis vulgaire

► Forme typique de psoriasis

Le psoriasis peut prendre de multiples formes cliniques, mais il existe une forme typique érythémato-squameuse en plaques arrondies ou ovalaires bien limitées facilement reconnaissable. La plaque peut être entourée d'un halo hypochromique baptisé anneau de Woronoff qui apparaît après photothérapie ou traitement topique.

Le psoriasis est classiquement non prurigineux mais les formes prurigineuses ne sont pas rares.

Sa topographie est bilatérale grossièrement symétrique. Il est situé au niveau des faces d'extension des coudes, des faces antérieures des genoux, de la région lombo-sacrée et du cuir chevelu. Les faces antérieures des jambes, les paumes de mains, les ongles, l'ombilic, les muqueuses buccales et génitales (chez l'homme) sont des zones fréquemment atteintes.

Il existe une forme rare de psoriasis vulgaire diffuse appelée le psoriasis *universalis*. Le tégument dans sa majorité ou dans sa totalité est atteint par la lésion élémentaire érythémato-squameuse.

► Autres variétés morphologiques

Psoriasis en gouttes. — Il est constitué par de petits éléments lenticulaires multiples et apparaît, le plus fréquemment, chez l'enfant ou chez l'adulte jeune. Il se révèle souvent comme un psoriasis débutant sous un mode éruptif et peut apparaître après des infections rhinopharyngées.

Psoriasis nummulaire. — Il se traduit par des lésions arrondies ou ovalaires de la taille d'une pièce.

Psoriasis circiné. — Il est responsable de lésions en plaques qui dessinent des figures annulaires ou circulaires plus ou moins complètes, le centre des lésions étant sain.

Psoriasis du cuir chevelu et du visage. — Le cuir chevelu est très souvent atteint, parfois isolément. Il se présente classiquement sous la forme de plaques érythémato-squameuses sèches non alopeciantes. Elles sont de nombres et de tailles variables allant d'une plaque isolée (nuque, front, zone rétro-et sus-auriculaire) jusqu'à l'atteinte de la totalité du cuir chevelu. Chez l'enfant, l'atteinte du cuir chevelu est très fréquente et inaugure souvent la maladie. Elle peut débuter très tôt avant l'âge de deux ans. Le psoriasis du visage est une des localisations les plus rares de la maladie et cette atteinte est rarement isolée. Il est deux fois plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte et exceptionnel après 60 ans.

Chez l'adulte, il se distingue difficilement d'une dermite séborrhéique (séborrhopisie). Les squames sont grasses, prurigineuses.

Psoriasis eczématiforme. — Il se traduit par des lésions eczématiformes chez des patients porteurs de psoriasis.

Un examen cutanéomuqueux complet est alors effectué à but diagnostique. Il peut s'agir d'une forme clinique de psoriasis ayant l'aspect d'une dermatose eczématiforme. Des plaques de psoriasis peuvent aussi plus rarement, s'eczématiser sous l'effet d'un traitement local.

Psoriasis des plis (psoriasis inversé). — Il atteint de façon exclusive ou prédominante les plis interfessiers, inguinaux, ombilic, axillaires ou interdigitaux plantaires. Le caractère squameux de la lésion est inconstant, il s'accompagne d'un érythème vif plus ou moins prurigineux. Il peut être confondu avec un intertrigo mycosique ou bactérien.

Psoriasis palmo-plantaire. — Il s'observe avec l'atteinte des mains et des pieds qui est fréquente et touche près du quart des patients. La bordure des lésions érythémateuses est bien limitée, souvent accompagnée de fissures douloureuses. Le diagnostic est difficile lorsque cette atteinte est isolée.

Psoriasis des ongles. — Il est fréquent. L'atteinte unguéale touche en moyenne 30 % de l'ensemble des patients et 80 % des patients en cas d'arthropathie associée. La maladie peut toucher un ou plusieurs ongles plus fréquemment au niveau des mains. L'intensité de l'atteinte est variable sans corrélation avec celle de la peau. Cette atteinte se manifeste le plus fréquemment par des dépressions ponctuelles (ongles en « dés à coudre ») ou des dyschromies, une onycholyse, une hyperkératose sous-unguéale. L'ongle psoriasique a une croissance accélérée. L'évolution des lésions est imprévisible, des surinfections par *Pseudomonas aeruginosa* et des levures surviennent fréquemment. Certaines lésions sont entretenues par le phénomène de Köbner (voir *Étiologie*, p. 1202).

Psoriasis des muqueuses. — Il atteint plus particulièrement les muqueuses buccales et génitales. Les lésions sont habituellement associées à des localisations cutanées ou plus rarement isolées. Dans ce cas, le diagnostic peut être difficile et sera aidé d'un prélèvement histologique.

Psoriasis pustuleux

Il est caractérisé par l'existence, sur les lésions, de pustules amicrobiennes (collections contenant un liquide trouble stérile). L'aspect histologique est particulier.

De nombreuses formes sont décrites :

- localisées (dont pustulose palmo-plantaire de Barber, l'acrodermatite digitale de Hallopeau) ;
- diffuses pouvant être graves.

Les formes pustuleuses ont souvent une évolution chronique et rebelle aux traitements.

Complications

Psoriasis érythrodermique. — C'est une complication potentielle de tout psoriasis, inaugurale ou non, isolée ou récidivante mais rare. La fréquence est estimée à 2,5/100 patients. Le patient présente un érythème généralisé à tout le corps associé à une desquamation plus ou moins importante. C'est une forme qui peut être grave chez les sujets âgés ou fragiles en raison, en particulier, des compli-

cations infectieuses (septicémies à point de départ cutané). Il survient habituellement de façon brutale, parfois à l'arrêt d'une corticothérapie générale. Le diagnostic peut être difficile en l'absence de psoriasis connu, l'érythrodermie pouvant avoir d'autres causes.

Psoriasis pustuleux généralisé de Von Zumbusch. — C'est une forme de psoriasis exceptionnelle mais grave, associant une altération brutale de l'état général avec de la fièvre, une efflorescence de petites pustules superficielles se développant dans une aire d'érythème intense avec desquamation secondaire. Des infections ou des facteurs médicamenteux sont parfois retrouvés à l'origine de la poussée pustuleuse. Il s'agit de topiques (goudron, dianthranol, corticothérapie locale) utilisés de façon prolongée ou lithium, salicylates, dérivés iodés. Cette complication est principalement observée à l'arrêt brutal d'une corticothérapie générale. L'altération de la barrière cutanée peut conduire à des hypoalbuminémies sévères, hypocalcémies, nécroses tubulaires aiguës. Ces complications peuvent encore être mortelles. Cependant, le pronostic a été transformé depuis l'introduction des rétinoïdes aromatiques (étrétinate et acitrétine).

Rhumatisme psoriasique. — Il atteint de 5 à 30 % des patients. L'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire dans 75 % des cas. C'est un rhumatisme inflammatoire chronique qui est le plus souvent périphérique, favorisé par la présence du groupe HLA DR4. L'atteinte axiale à type de spondylite (1/4 des patients) est favorisée génétiquement par le groupe HLA B27. Ce rhumatisme peut avoir une morbidité importante. L'arthrite des articulations interphalangiennes distales des mains et des pieds est la localisation la plus fréquente.

Autres atteintes extracutanées. — Elles sont encore observées, en particulier des localisations oculaires (blépharoconjonctivite, kératite, uvéite) peuvent être associées à des formes cutanées graves. Les atteintes hépatiques sont liées à la toxicité de certains médicaments et/ou à l'alcoolisme.

Forme de l'enfant

Elle constitue 5 % des affections dermatologiques de l'enfant. Elle est plus rare que chez l'adulte. Les manifestations cliniques sont similaires à celles de l'adulte avec quelques formes inhabituelles érythrodermiques et pustuleuses exceptionnelles. L'atteinte articulaire est rare mais possible. Le psoriasis en gouttes éruptif est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.

Le *Napkin psoriasis*, apparaît dans l'aire des langes des nourrissons de plus de 3 mois formant une grande plaque à bordure bien dessinée. Il est favorisé par le contact avec les urines ou les selles. Il constituerait dans plus d'un quart des cas la première manifestation d'un psoriasis.

ÉVOLUTION

L'évolution du psoriasis est chronique. Elle se fait par poussées et rémissions. Le psoriasis peut rester isolé pen-

dant quelques années dans une ou plusieurs localisations classiques. Il peut également à partir d'une forme localisée subir des poussées évolutives ou entrer en phase de rémission variant de plusieurs mois à plusieurs années ou, au contraire, persister toute la vie. Des rémissions complètes sont aussi possibles.

► Facteurs prédictifs de l'évolution

La durée d'évolution est imprévisible et varie de quelques semaines à la vie entière. Cependant, de nombreuses études font apparaître certaines caractéristiques et des facteurs prédictifs informant sur l'évolution possible. On oppose ainsi une forme de début précoce (avant 30 ans), associée à des antécédents familiaux importants et au groupe HLA CW6, de moins bon pronostic à une forme de début plus tardif (après 50 ans), sans antécédents familiaux ni liée au HLA CW6, de meilleur pronostic.

► Âge de début

Il peut survenir à tout âge, débutant le plus souvent dans la troisième décennie dans sa forme la plus fréquente. Un deuxième pic de début peut apparaître vers 60 ans.

► Évolution selon le type de psoriasis

Quatre-vingts pour cent des patients ont une forme chronique en plaques évoluant selon le mode décrit.

Les formes en gouttes, pustuleuses et érythrodermiques sont moins fréquentes. Le psoriasis en gouttes semble avoir un meilleur pronostic avec une évolution souvent régressive, un tiers des patients évoluant vers un psoriasis chronique en plaques. Le psoriasis érythrodermique peut survenir au cours de l'évolution malgré le traitement ou être révélateur. Il se complique souvent, est difficile à traiter et nécessite souvent des hospitalisations prolongées. Les formes de psoriasis pustuleux sont plus difficiles à traiter et récidivent plus fréquemment. On note souvent une mortalité augmentée après une évolution prolongée. L'atteinte articulaire a une morbidité importante.

ÉTIOLOGIE

Si la cause précise de la maladie reste inconnue, l'hypothèse récente la plus plausible l'assimile à une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T et liée à de nombreux facteurs qui semblent favoriser ou aggraver la survenue de lésions psoriasiques.

► Facteurs génétiques

Des antécédents familiaux sont retrouvés dans 30 % à 50 % des cas mais la gravité est variable selon les membres. Il est probable qu'un psoriasis ne peut se développer que chez des individus ayant des gènes de susceptibilité. Le groupe HLA CW6 est présent chez 70 % des patients atteints de psoriasis contre 10 % chez des sujets témoins. L'atteinte polygénique ou oligogénique pourrait créer un état de prépsoriasis inapparent. Le passage à la dermatose

cliniquement confirmée serait dû aux facteurs environnementaux ou si une réaction immunitaire médiée par des lymphocytes T spécifiques d'antigènes, est capable de se développer au niveau de la peau.

► Facteurs environnementaux

• Facteurs psychologiques

Le rôle des chocs émotifs dans le déclenchement de la maladie ou dans la survenue de poussées est classique. Le stress engendré par la maladie elle-même est également un facteur d'entretien.

• Facteurs infectieux

Le psoriasis en gouttes de l'enfant est souvent précédé par une infection des voies aériennes supérieures au streptocoque. L'hypothèse d'une stimulation super-antigénique est évoquée dans cette forme de psoriasis.

Une infection par le VIH peut provoquer ou aggraver un psoriasis. Le risque augmente avec la progression de l'immunodéficience. Le mécanisme d'action reste inconnu.

• Facteurs mécaniques

Les traumatismes cutanés (cicatrices accidentelles ou chirurgicales, séquelles de brûlures, tatouages, sites de vaccination) peuvent être le siège d'une efflorescence psoriasique, de même le grattage des plaques déjà constituées entraîne un auto-entretien des lésions. Ce phénomène a été mis en évidence par Köbner en 1872 sous le terme réponse isomorphe.

• Facteurs médicamenteux

Certains médicaments pourraient par voie générale ou topique provoquer ou aggraver le psoriasis tels que certains AINS, les sels de lithium, les β -bloquants, la corticothérapie générale par son risque d'effet rebond à l'arrêt, les antipaludiques, et plus récemment les interférons, le G-CSF.

• Facteurs saisonniers

L'apparition du soleil en été améliore cette dermatose dans 80 % des cas mais l'aggrave chez 5 à 10 % des patients.

• Facteurs toxiques

Le tabac serait un facteur de risque d'apparition de cette dermatose avec une fréquence proportionnelle à la quantité de cigarettes consommées. L'alcoolisme et la surcharge pondérale ont un rôle aggravant par potentialisation des effets indésirables de la plupart des traitements systémiques. Une mauvaise compliance aux traitements est parfois associée.

• Facteurs alimentaires

Le café, la vitamine A, les acides gras essentiels peuvent améliorer ou aggraver le psoriasis. Toutefois, aucun lien de cause à effet n'a été démontré.

MÉDICAMENTS ANTIPSORIASIQUES

La plupart des thérapeutiques actuelles jouent sur deux composantes principales de la maladie :

- la prolifération épidermique ;
- l'inflammation dermique.

CLASSIFICATION

Les différents médicaments utilisés sous forme de préparations magistrales ou commercialisées en France (Vidal, 2002; Thériaque, 2002) sont reportés dans les tableaux 59.1 à 59.4. Les traitements locaux et généraux seront distingués.

Tableau 59.1. Médicaments utilisés par voie locale dans le traitement du psoriasis.

DCI	Dénominations commerciales	Formes galéniques
Réducteurs		
goudron minéral ⇒ houille = coaltar ⇒ ichtyol (shistes bitumeux)	<i>Alphosyl</i> 5 % Préparation magistrale : 2 à 10 % <i>Ichtyosoft</i> 4 %	Crème à usage médical (Présence de benzopyrène) Crème, shampooing (Pas de présence de benzopyrène)
goudron végétal (bois de genévrier = huile de cade)	<i>Caditar</i> 35 % Préparation magistrale : pommade de Brocq	Préparation pour application locale, bain, lotion (pas de présence de benzopyrène)
anthraline (dianthranol, dioxyanthranol)	<i>Anaxéryl</i> 0,35 % En préparation magistrale dans une pâte de Lassar	Pommade
Dermocorticoïdes		
Niveau 1 = activité très forte		
clobétasol propionate	<i>Dermoval</i> 0,05 %	Crème, gel
bétaméthasone dipropionate avec propylène-glycol	<i>Diprolène</i> 0,05 %	Pommade, crème
Niveau 2 = activité forte		
fluocinolone acétonide	<i>Synalar crème</i> 0,025 % <i>Synalar gras</i> 0,025 %	Crème Pommade
bétaméthasone valérate	<i>Betnéval</i> 0,1 % <i>Célestoderm</i> 0,1 %	Crème, pommade, lotion Crème, pommade
bétaméthasone dipropionate	<i>Diprosone</i> 0,05 %	Crème, pommade, lotion
difluprednate	<i>Epitopic</i> 0,05 %	Crème, gel
diflucortolone valérianate	<i>Nérisonne</i> 0,1 % <i>Nérisonne gras</i> 0,1 %	Crème, pommade Pommade anhydre
fluocinonide 0,05 %	<i>Topsyne</i> 0,05 %	Pommade
amcinonide	<i>Penticort</i> 0,1 %	Crème, pommade
hydrocortisone acéponate	<i>Efficort</i> 0,127 %	Crème hydrophile Crème lipophile
hydrocortisone butyrate	<i>Locoid</i> 0,1 %	Crème, crème épaisse Pommade, lotion. Émulsion fluide (sans alcool)
Niveau 3 = activité modérée		
fluocinolone acétonide	<i>Synalar Propylèneglycol</i> 0,01 %	Lotion
fluocinonide	<i>Topsyne</i> 0,01 %	Pommade, lotion
fluocortolone	<i>Ultralan</i> 0,025 %	Pommade
bétaméthasone valérate	<i>Célestoderm Relais</i> 0,05 %	Crème
désonide	<i>Locapred</i> 0,1 % <i>Locatop</i> 0,1 %	Crème Crème

PATHOLOGIE DERMATOLOGIQUE

Tableau 59.1. Médicaments utilisés par voie locale dans le traitement du psoriasis. (Suite)

DCI	Dénominations commerciales	Formes galéniques
Niveau 3 = activité modérée (suite)		
désonide	Tridésanit 0,05 %	Crème
alclométhasone dipropionate	Aclosone 0,05 %	Crème, pommade
Niveau 4 = activité faible		
hydrocortisone acétate	Hydrocortisone Kérapharm 1 %	Crème
hydrocortisone acétate	Hydracort 0,5 %	Crème
Dermocorticoïdes + acide salicylique		
Niveau 2	Betnésalic Diprosalic Nérisalic	Pommade Pommade, lotion Crème
Niveau 3	Kénalcol	Lotion
Niveau 4	Localone	Lotion
Analogues de la vitamine D		
calcipotriol	Daivonex 0,005 %	Crème, pommade, lotion.
tacalcitol	Apsor 4 µg/g	Pommade
Émollients Rétinoïdes locaux		
tazarotène	Zorac 0,1 % et 0,05 %	Gel (sortie en 1999)
Polychimiothérapies		
5 fluoro-uracile	Efudix	
chlorméthine	Caryolysine 10 mg/mL	Ampoule

Tableau 59.2. Médicaments utilisés par voie générale dans le traitement du psoriasis.

DCI	Dénominations commerciales	Dosages	Posologie
Rétinoïdes			
acitrétine	Soriatane gélule	10 mg, 25 mg	25 à 35 mg/jour
Antimitotique			
méthotrexate	Novatrex comprimé	2,5 mg	7,5 à 25 mg/sem
Immunosuppresseur			
ciclosporine	Sandimmun capsule, solution buvable Néoral capsule, solution buvable	25, 50, 100 mg 25, 50, 100 mg	2,5 à 5 mg/kg/j 2,5 à 5 mg/kg/j

Tableau 59.3. Photochimiothérapie par voie locale dans le traitement du psoriasis.

Puvathérapie + psoralène			
Voie générale			
8-méthoxypsoralène	Méladinine comprimé	10 mg	1 à 6 cp./séance 1 à 2 heures avant
5-méthoxypsoralène	Psoraderm-5 comprimé	20 mg	0,6 à 1 mg/kg
Voie locale			
8-méthoxypsoralène : – faible – forte	Méladinine – 0,1 % – 0,75 %	Solution alcoolique pour application locale	

Tableau 59.4. Préparations magistrales dans le traitement du psoriasis.

	Formules	Schémas thérapeutiques
Préparation Anthraline + pâte de Lassar	Pâte de Lassar : Oxyde de Zinc : 25 g Carbonate de chaux : 25 g Glycérine : 25 g Eau : 25 g Anthraline : 0,1 à 4 g	En début de traitement : préparation à 0,1 % Augmentation progressive jusqu'à une concentration de 3 à 4 % en 2 à 3 semaines
Préparation Anthraline + vaseline	Anthraline : 0,1 à 0,3 g Acide salicylique : 3 g Vaseline qsp 100 g	Appliquer 0,1 g pendant 1 et 2 heures, puis augmenter à 0,2 et 0,3 g
	Préparation plus concentrée pour <i>short contact therapy</i> . *	De 0,1 % à 3 % pendant 10 à 30 min
Pommade de Brocq	Chrysarobine : 72,4 g Acide pyrogallique : 29 g Acide salicylique : 14,5 g Savon noir : 14,5 g Goudron de Norvège : 145 g Ichtyol : 145 g Vaseline blanche qsp 1 000 g	Était uniquement utilisée en milieu hospitalier Son usage a disparu car la chrysarobine n'est plus commercialisée

* Voir page 1209, Anthraline.

MÉCANISME D'ACTION-RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ

Traitements locaux

► Dérivés du goudron et de l'anthraline

Ce sont des réducteurs. Ils luttent contre l'hyperkératose en réduisant la vitesse de renouvellement épidermique.

Le traitement par les goudrons est empirique et le mécanisme d'action inexpliqué. Leur composition est mal connue et peu décrite dans la littérature. En revanche, la législation européenne réserve les goudrons minéraux à un usage médical depuis juin 1998 en raison de leur forte concentration en benzopyrène. Ils n'existeront plus dans le domaine des cosmétiques.

► Anthraline ou dithranol ou dihydroxyanthrone

Il restaure la couche granuleuse épidermique, diminue le nombre de couches du *stratum corneum* et régularise la kératose. Dérivé synthétique de l'anthracène, il fait partie des traitements les plus anciens. Produit instable, par oxydation à l'air, il est stabilisé par la présence d'acide salicylique à faible concentration (0,3 à 0,5 %).

► Dermocorticoïdes locaux

Après fixation sur un récepteur membranaire de la cellule, ils pénètrent dans le noyau où ils induisent la synthèse de protéines, les lipocortines, responsables de la plupart de leurs effets thérapeutiques.

Ils ont des effets anti-inflammatoires, antiprolifératifs et immunosuppresseurs. Ils inhibent la synthèse d'ADN des

kératinocytes. Ils inhibent également la synthèse d'ADN des fibroblastes, des lymphocytes T et entraînent une diminution de cytokines responsables d'hyperprolifération des kératinocytes, sécrétées par les lymphocytes T. Ils diminuent aussi le nombre de cellules épidermiques de Langerhans, présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T.

Par ailleurs, en inhibant la synthèse de l'acide arachidonique, ils diminuent la production de médiateurs de l'inflammation : leucotriènes et autres cytokines dont l'IL2. Ils limitent la migration dans l'épiderme des cellules immuno-compétentes. Ils ont un effet de vasoconstriction locale et réduisent également l'œdème et la vasodilatation.

Les différentes modifications chimiques ont pour but :

- d'augmenter l'activité en diminuant les doses ;
- de diminuer les effets indésirables métaboliques et endocriniens ;
- d'atténuer l'effet minéralo-corticoïde.

Elles portent sur l'introduction d'un cycle supplémentaire, d'une double liaison, d'un fluor, d'un groupement méthyle ou sur la suppression d'une fonction hydroxyle.

L'effet de plusieurs modifications sur une même molécule est additif. Il augmente l'activité corticoïde.

► Acide salicylique

C'est un topique, kératolytique (préparation magistrale de vaseline salicylée), il assure le décapage des squames.

► Calcipotriol (analogue de la vitamine D₃)

Il se fixe à un récepteur spécifique de la vitamine D des cellules cibles, kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules immunologiquement compétentes ; cela

se traduit par un effet sur la transcription des gènes responsables des effets biologiques.

L'activité du calcipotriol repose sur l'inhibition de la prolifération des kératinocytes, l'induction de leur différenciation, la réduction de l'inflammation et l'effet immunomodulateur par une modulation de la production des cytokines (IL1, IL2, IL4, IL5, IFN- γ).

Forme analogue de la vitamine D, le calcipotriol est hydroxylé en position 1 et 24 et présente un groupement cyclopropyle en position 25. De ce fait, comme la vitamine D, il agit sur la différenciation des kératinocytes mais contrairement à elle, a très peu d'effet sur le métabolisme phosphocalcique.

► Émollients

Ils luttent contre la xérose qui provoque le prurit, favorisent l'élimination des squames et donc l'efficacité d'autres topiques.

► Tazarotène

L'épiderme humain contient de façon prédominante des récepteurs spécifiques des rétinoïdes, en particulier les RAR- γ . Le tazarotène est le premier composé d'une nouvelle famille de rétinoïdes acétyléniques, de structure assez différente des rétinoïdes classiques et à caractère lipophile. Le tazarotène est un rétinoïde sélectif de ces récepteurs et agit sur trois mécanismes impliqués dans la pathogénie de la maladie :

- la normalisation de la différenciation kératinocytaire ;
- la diminution de la prolifération cellulaire ;
- l'inhibition de l'expression des marqueurs de l'inflammation.

Ce mode d'action spécifique doit théoriquement entraîner une activité thérapeutique ciblée et limiter les effets indésirables.

► 5-Fluoro-uracile

Antinéoplasique, antimétabolite, c'est un analogue des bases pyrimidiques qui entraîne des perturbations métaboliques dans la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN en inhibant la thymidine synthétase nécessaire à la synthèse des bases puriques. Il bloque ainsi la multiplication des cellules. Son activité est due à la présence d'un atome de fluor en position 5.

► Chlorméthine

Antinéoplasique de la famille des moutardes à l'azote, le N-méthyl-2,2-dichlorodéthylamine est un agent alkylant empêchant la réplication de l'ADN lors de la mitose, perturbant ainsi la division cellulaire.

Traitements généraux

► Acitrétine

L'acitrétine est un rétinoïde de synthèse de deuxième génération dans lequel le noyau cyclohexène est remplacé par un noyau aromatique ; celui-ci est biméthylé et possède un groupe méthoxy.

Son mode d'action est mal connu. Elle établit une liaison avec deux types de protéines cytoplasmiques qui joueraient le rôle de transporteur vers le noyau. Elle exercerait ses effets biologiques par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires spécifiques dont deux types sont caractérisés (RAR et RXR). Ces récepteurs activés vont moduler l'expression de séquences spécifiques de l'ADN situées en amont des gènes cibles permettant ou non leur transcription à l'origine des effets biologiques observés.

L'efficacité de l'acitrétine résulte de ces propriétés pharmacologiques : réduction de l'hyperprolifération épidermique, retour à une différenciation épidermique normale, réduction de la cohérence de la couche cornée qui facilite l'élimination des squames, immunomodulation au niveau des lymphocytes et polynucléaires neutrophiles.

► Méthotrexate

Le méthotrexate ou acide 4-amino-4-déoxy N10 méthylfolique est un analogue de structure de l'acide folique. Il est composé de trois entités : une partie hétérocyclique azotée (ptéridine) avec deux fonctions NH₂ ; l'acide paraaminobenzoïque avec une fonction méthyl sur l'azote et enfin, l'acide glutamique.

C'est une molécule amphotère. C'est un antimétabolite, analogue structural de l'acide folique, qui bloque la synthèse d'acide désoxyribonucléique des chromosomes.

Les kératinocytes psoriasiques, plus sensibles au méthotrexate que les kératinocytes normaux vont avoir une multiplication ralentie sous l'action du méthotrexate.

Il a de plus un rôle anti-inflammatoire direct (diminution de l'action de leucotriènes, de la synthèse de l'interleukine 1, de l'afflux des polynucléaires neutrophiles) et un rôle immunosuppresseur (diminution de l'action de certains lymphocytes).

► Ciclosporine

La ciclosporine est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. Elle agit principalement en inhibant la synthèse d'IL2 (interleukine 2), bloquant de ce fait les phénomènes immunitaires. Elle inhibe de façon réversible l'activation des lymphocytes, diminue la production de cytokines et, de ce fait, la réaction inflammatoire. Elle normalise la prolifération des kératinocytes.

Photochimiothérapie

Les psoralènes, associés à une irradiation par les UVA, constituent le traitement par PUVA thérapie.

► Psoralènes

Le 5 et le 8-méthoxypsoralènes possèdent un pouvoir photosensibilisant, le maximum d'efficacité étant obtenu à 360 nm d'irradiation.

Dans le cadre de la PUVA thérapie, le psoralène s'intercale dans l'ADN gênant sa synthèse et bloquant la prolifération cellulaire, après irradiation aux UV. Elle réduirait aussi la réponse inflammatoire en diminuant le nombre de cellules présentatrices d'antigènes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Traitements locaux

La pénétration de l'**anthraline** dans l'épiderme est très importante. Elle est due à la présence d'une partie lipophile prédominante. Cette pénétration est majorée sur la peau lésée en raison de l'anomalie du *stratum corneum* des plaques de psoriasis. La forme active d'anthraline ne franchit pas la couche basale et n'entraîne pas de toxicité systémique.

La pénétration cutanée des **corticoïdes** est favorisée par : une forte liposolubilité de la molécule, une augmentation de la concentration, la forme galénique, la nature de l'excipient et ses composants (la forme pommade provoque un effet occlusif qui augmente la pénétration, le propylène-glycol augmente aussi la pénétration). L'effet systémique augmente avec la surface traitée et le niveau d'activité.

Le passage éventuel de l'**acide salicylique** au niveau systémique dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération dermique et de la durée de traitement.

Le **calcipotriol** est peu absorbé par la peau. Les applications ne doivent pas dépasser 100 g de pommade par semaine ni 40 % de la surface corporelle.

La fraction de **tazarotène** absorbée est rapidement métabolisée sous une forme active acide libre (acide tazaroténique moins lipophile que la molécule mère). Le tazarotène et son métabolite actif sont rapidement éliminés du plasma. La demi-vie du tazarotène est de 5 min et celle de l'acide tazaroténique de 17 à 18 heures. Il n'y a pas d'effet réservoir pour ce produit d'où un faible potentiel d'accumulation. Après application topique, la toxicité systémique est très faible.

La résorption cutanée du **5 fluoro-uracile** employé en crème dermique est faible.

La **chlorméthine** est commercialisée sous forme d'ampoule injectable. Aucune étude pharmacocinétique n'a été entreprise concernant une utilisation par voie locale.

Traitements généraux

La résorption digestive de l'**acitrétine** est incomplète (60 %). Elle varie notablement d'un malade à l'autre et est augmentée par la prise à l'un des repas. Elle présente une forte fixation aux protéines plasmatiques (99,9 %) surtout à l'albumine mais aussi, dans une proportion plus faible, aux lipoprotéines. L'état d'équilibre est atteint entre 7 et 10 jours.

La métabolisation est hépatique. La demi-vie est de 60 heures. L'élimination est assez lente (9 % en moins de 40 jours), par les urines 40 % et les fèces 50 %.

La substance passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

La résorption *per os* du **méthotrexate** est bonne si la dose est inférieure ou égale à 30 mg/m², avec un pic sérique atteint en 45 min à 2 heures. Dans le plasma, le taux de liaison plasmatique est de 50 %. La molécule passe la bar-

rière hémato-encéphalique et la concentration dans le liquide céphalo-rachidien est de 2 à 3 % de celle du plasma. L'élimination est essentiellement rénale : 80 % dont 50 % dans les 8 premières heures. Il est filtré par le glomérule, réabsorbé par le tubule proximal et sécrété par le tubule distal (sécrétion active).

La solubilité urinaire est fonction du pH qui doit être supérieur à 7. On doit maintenir un débit urinaire élevé.

Le méthotrexate est métabolisé en dérivés polyglutamates. Il est également transformé en 7-OH-méthotrexate par une aldéhyde-oxydase, le foie étant le principal site de l'hydroxylation. Par ailleurs, le 7-OH-méthotrexate peut être également transformé en dérivés polyglutamates et donc avoir un rôle cytotoxique.

Pour son utilisation par voie orale, la **ciclosporine** est stabilisée dans de l'huile de maïs, présentée en gélule ou en solution. Sa biodisponibilité présente de grandes variations inter- et intra-individuelles, expliquant les difficultés de surveillance du traitement. La biodisponibilité est comprise entre 20 et 50 %. La forme microémulsionnée (*Néoral*) permet d'améliorer de 20 à 40 % cette biodisponibilité (absorption plus rapide). L'absorption intestinale est très variable selon les patients, favorisée par l'ingestion d'aliments, sauf pour la forme microémulsionnée. La concentration maximale sanguine est atteinte en 2 à 4 heures. 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux lipoprotéines. La ciclosporine est distribuée principalement dans l'espace extravasculaire.

Elle est fortement métabolisée par le foie, pouvant provoquer des interactions médicamenteuses. L'élimination est essentiellement biliaire.

Photochimiothérapie : les psoralènes

L'administration du 8-méthoxypsoralène par voie orale entraîne une photosensibilisation cutanée qui est maximale entre 2 et 4 heures et disparaît au bout de 6 à 8 heures. Quatre-vingt-dix pour cent du produit sont éliminés en 12 heures dans les urines.

AUTRES MÉDICAMENTS

D'autres médicaments sont en cours d'études ou commercialisés à l'étranger (liste non exhaustive) :

- l'acide fumérique ;
- des acides eicosanoïdes ;
- d'autres antimitotiques inhibiteurs des folates (5 FU, méthotrexate en forme liposoluble, pyrithrexine).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir définitivement le psoriasis. Les différentes thérapeutiques n'ont qu'un effet suspensif, faisant disparaître les symptômes.

Néanmoins, la plupart des cas répondent aux différents traitements, même si l'efficacité, pour un même médicament, varie d'un sujet à l'autre, d'une poussée à l'autre, d'une localisation à l'autre.

Aucun traitement idéal ou standard n'existe, mais un interrogatoire approfondi du malade permettra d'augmenter leur efficacité et d'améliorer considérablement la qualité de vie du patient.

Il portera sur :

- la maladie elle-même (antécédents familiaux, ancienneté, chronicité, formes cliniques, gravité des lésions). La sévérité de l'atteinte clinique peut être quantifiée par le score PASI : érythème, surface, infiltration, desquamation. Ce score est plus utile pour les études cliniques que pour la pratique courante ;
- les antécédents et pathologies associées ;
- l'étude des traitements antérieurs et de la prise éventuelle de médicaments favorisants ;
- la relation du patient avec sa maladie :
 - l'hygiène de vie,
 - le retentissement psychologique dans sa vie privée et professionnelle, celui-ci n'étant pas toujours proportionnel à la sévérité de la maladie,
 - la compliance au traitement,
 - les efforts ou risque qu'il est prêt à encourir.

Après évaluation de ces critères et prise en compte dans sa globalité de la maladie, le médecin instaure une stratégie « personnalisée », basée sur quelques principes communs de traitements d'attaque et d'entretien, administrés par voie locale ou générale.

PRINCIPES DE TRAITEMENT : TRAITEMENTS D'ATTAQUE ET D'ENTRETIEN

Traitement d'attaque

Il suit les principes suivants :

- il permet d'obtenir un blanchiment complet ou partiel des lésions ;
- il peut être local ou systémique ;
- il doit être relativement court et entraîner le moins d'effets indésirables possibles ;
- tous les traitements peuvent être utilisés et il n'existe pas de choix thérapeutique unique ;
- les traitements peuvent être associés dans le but d'obtenir un effet synergique en diminuant les effets indésirables.

Traitement d'entretien

Il suit les principes suivants :

- il a pour but de maintenir le plus longtemps possible ce blanchiment et d'éviter une récurrence avec le minimum de contraintes et d'effets indésirables ;
- il peut être également local ou général, différent ou non du traitement d'attaque. S'il est identique, la posologie sera modifiée pour éviter une toxicité cumulative ;

- la durée peut varier de quelques mois à quelques années. Le médecin devra persuader le malade de poursuivre ce traitement même si la peau est apparemment saine.

La finalité du traitement doit être l'amélioration de la qualité de la vie, ce qui ne correspond pas forcément au blanchiment complet à tout prix mais à un équilibre entre les résultats et les contraintes du traitement.

Dans tous les cas, l'apparition des facteurs déclenchants sera prévenue.

INDICATIONS DES TRAITEMENTS LOCAUX

Ils sont réservés aux psoriasis localisés non étendus (< 20 ou 30 % de la surface corporelle), à des localisations particulières (cuir chevelu) ou lorsque les traitements systémiques sont contre-indiqués.

Ils servent aussi de compléments aux traitements généraux pour limiter leurs doses.

Quel que soit le topique utilisé, la technique d'application doit être adaptée et bien suivie. Après le traitement d'attaque, le traitement d'entretien se fera en baissant la concentration du produit actif et/ou en espaçant progressivement les applications à une ou deux fois par semaine. Ce traitement d'entretien se poursuit même sur une peau apparemment normale.

Les topiques locaux peuvent être associés entre eux.

En France, selon une enquête menée auprès de dermatologues, la prescription des diverses thérapeutiques locales, en dehors des émoullissants, se répartit ainsi :

- dermocorticoïdes 74 % ;
- calcipotriol 19 % ;
- goudrons-anthraline 4 % ;
- autres 3 %.

Le choix dépend aussi de la gêne éventuelle ressentie par le patient à l'application d'un traitement local qui peut être fastidieux. Le traitement local peut associer des applications de kératolytiques (vaseline salicylée ou topique autre salicylé) en début de traitement ou quand les lésions sont très squameuses.

► Dermocorticoïdes

Ils sont particulièrement utilisés en traitement d'attaque ou d'entretien au niveau des plaques de psoriasis vulgaire localisées, au niveau du cuir chevelu et des plis. Ils sont peu utilisés chez l'enfant sauf au niveau du cuir chevelu et rarement utilisés comme traitement d'attaque en cas de psoriasis étendu. Leur utilisation en cas d'érythrodermie est discutée.

Ils sont répartis en quatre classes, en fonction de leur niveau d'activité, décroissant, du niveau 1 au niveau 4 :

- les niveaux 1 et 2 sont réservés aux traitements d'attaque ou aux lésions graves ;
- le niveau 2 a une action modulée par la grande variété de principes actifs, à des concentrations différentes ;
- les niveaux 3 et 4 sont plutôt réservés aux traitements d'entretien.

Ils sont faciles d'utilisation, non irritants, inodores, incolores. Ils peuvent être associés à l'acide salicylique, les goudrons, l'anthraline, le calcipotriol, le tazarotène, les traitements systémiques. Leur association avec la photothérapie est discutée.

► Calcipotriol

Il est indiqué dans le psoriasis vulgaire en plaques ne dépassant pas 40 % de la surface corporelle (maximum 100 g par semaine) ou dans l'atteinte du cuir chevelu (forme lotion). L'amélioration est significative dès la deuxième semaine et importante chez 2/3 des patients après 8 semaines. Le blanchiment complet est rarement obtenu. Il persiste souvent un léger érythème facilement accepté par les malades. Sinon, l'efficacité est supérieure au dioxanthanol et semble comparable à une corticothérapie locale de classe II, voire de classe I. L'avantage est l'absence de rebond à l'arrêt du traitement et le maintien de la réponse après une longue utilisation. L'utilisation sous occlusion (ex. : hydrocolloïdes) augmente l'efficacité mais elle doit être utilisée sur de petites surfaces en raison de l'augmentation de l'absorption.

Le calcipotriol peut être associé :

- aux corticoïdes locaux en traitement d'attaque ou en traitement d'entretien ;
- à la PUVA thérapie. Le calcipotriol augmente la réponse à la PUVA thérapie permettant de diminuer le nombre de séances nécessaires et les risques potentiels carcinogènes à long terme. Il doit être appliqué après les séances afin d'éviter les risques d'inactivation de la molécule (Lebwohl, 1998). Le calcipotriol est habituellement débuté parallèlement ou avant les UV, sans augmentation sous UV de son effet irritant. S'il est ajouté secondairement, il est prudent de réduire temporairement les doses d'UV au début ;
- à la ciclosporine. L'association semble bénéfique mais les indications sont rares ;
- à l'acitrétine. Cette association semble aussi bénéfique dans les formes en plaques insuffisamment améliorées (meilleure réponse à la 12^e semaine qu'avec l'acitrétine seule).

► Anthraline

Elle a retrouvé un regain d'intérêt grâce à la méthode *short contact therapy*. Elle consiste à traiter des lésions peu étendues avec des produits de forte concentration. Elle permet des traitements ambulatoires faciles en limitant les effets indésirables.

La méthode d'Ingram (avec la pâte de « lassar ») plus ancienne n'est pratiquement plus utilisée. Ce procédé est contraire au précédent mais contraignant (traitements de lésions très étendues, produit de concentration faible, durée de traitement longue).

Associée à l'acitrétine par voie orale, elle permettrait de réduire la dose de rétinoïdes.

► Tazarotène (Zorac)

Il serait aussi efficace qu'un corticoïde de classe II, sauf sur l'érythème.

Il est appliqué une fois par jour et voit son efficacité persister, d'après les études, jusqu'à 12 semaines après son arrêt. Il peut être associé avec les dermocorticoïdes.

► Autres topiques locaux

- La chlorméthine préparée en solution aqueuse 2 % est de moins en moins employée car il s'agit d'un antiméiotique qui n'améliore que 50 % des patients et entraîne une allergie de contact dans 1/3 des cas.
- Les goudrons minéraux et végétaux sont aussi de moins en moins utilisés.
- La pommade de Brocq a disparu du milieu hospitalier.

► Émollients

En luttant contre la sécheresse qui accélère le renouvellement cutané, ils sont très importants dans la prévention des poussées. Ils ont un rôle protecteur contre certains traitements irritants. Ils sont utilisés chaque jour après la toilette. Leur inconvénient principal est l'absence, en France, de remboursement par la Sécurité sociale de la plupart des produits.

INDICATIONS DES TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

Ils sont prescrits dans les psoriasis étendus ou dans les psoriasis localisés résistants aux traitements locaux ou quand ceux-ci sont trop contraignants à appliquer.

On utilise en première intention la photochimiothérapie (PUVA thérapie), la photothérapie, ou les rétinoïdes, seuls ou en association. En cas d'échec ou de contre-indication de ces traitements, on envisage alors le méthotrexate ou plus rarement, la ciclosporine.

La PUVA thérapie et l'UVB thérapie sont indiquées dans :

- les formes étendues à plus de 40 % de la surface corporelle sauf les érythrodermies ;
- le psoriasis palmo-plantaire (traité par PUVA thérapie). Elle est parfois utilisée en association avec :
- les rétinoïdes, ce qui permet d'obtenir un score de blanchiment élevé ;
- le méthotrexate.

► Rétinoïdes

Les indications électives sont le psoriasis érythrodermique (0,2 mg à 0,5 mg/kg/jour en augmentant progressivement les doses) et les psoriasis pustuleux, localisé, palmo-plantaire ou généralisé (0,5 mg à 1 mg/kg/jour).

Ils sont aussi utilisés dans :

- les formes en plaques étendues à plus de 50 % de la surface corporelle (0,2 à 0,5 mg/kg/jour en augmentant progressivement les doses) ;
- le psoriasis sévère de l'enfant généralisé ou pustuleux (0,5 mg à 1 mg/kg/jour) en traitement intermittent lors des poussées afin de limiter d'éventuels effets sur la croissance ;
- le rhumatisme psoriasique avec un effet retardé de 3 ou 4 mois.

Les associations possibles concernent la PUVA thérapie, le rétinol étant classiquement débuté deux semaines avant la PUVA thérapie. Une association UVB thérapie et PUVA thérapie-acitrétine permet de diminuer la quantité de J/cm² nécessaires au blanchiment du psoriasis (re-PUVA thérapie).

Associée à l'anthraline, son efficacité et la durée de rémission ont augmenté ; cela permet ainsi de réduire la dose de rétinol.

L'association avec la ciclosporine est possible si la forme de psoriasis est partiellement sévère et rebelle.

► Méthotrexate

Il est indiqué dans :

- le traitement des psoriasis étendus en grandes plaques sur plus de 50 % de la surface corporelle après échecs des thérapeutiques classiques (topiques locaux, PUVA thérapie, rétinol) ;
- l'érythrodermie psoriasique où l'efficacité est obtenue en un mois environ à la dose initiale de 20-25 mg par semaine, excepté chez le sujet âgé où les doses utilisées sont plus faibles ;
- le psoriasis pustuleux généralisé ;
- le rhumatisme psoriasique.

► Ciclosporine

Elle est réservée aux échecs, contre-indications, intolérance aux autres traitements systémiques.

En raison des effets indésirables, elle ne sera pas utilisée au long cours (durée maximale de 1 ou 2 ans). Un traitement de courte durée sur 3 mois avec relais par des traitements locaux est préférable. Dans les formes sévères chroniques, une alternance avec d'autres traitements généraux est possible.

Les associations possibles sont les traitements locaux (dermocorticoïdes, calcipotriol, tazarotène). L'association à la PUVA thérapie est contre-indiquée (potentialisation des effets carcinogènes).

CAS PARTICULIERS

Traitement de l'enfant

Le traitement local repose sur :

- la corticothérapie locale au niveau du cuir chevelu. Elle peut être utilisée de façon prudente (activité modérée) sans déborder la surface des plaques pour limiter les effets indésirables locaux et généraux. Les récurrences à l'arrêt sont fréquentes ;
- le dioxanthanol à doses progressives de 0,1 % à 2 % pendant un temps de pose variant de 10 à 30 min ;
- le calcipotriol, efficace comme chez l'adulte (mais il n'a pas l'AMM chez l'enfant) ;
- les pansements hydrocolloïdes peuvent avoir un effet bénéfique ;

- l'hydratation cutanée par émollients, systématiquement en association. Elle peut suffire dans des formes modérées dans le but de diminuer les lésions.

Dans les cas graves, un traitement général pourra être proposé à base de :

- rétinol (*Soriatane*) à la dose de 0,5 mg/kg/j (à 1 mg/kg/j) en traitement intermittent lors des poussées afin de limiter d'éventuels effets sur la croissance ;
- méthotrexate et de ciclosporine, exceptionnellement utilisés chez l'enfant ;
- PUVA thérapie et d'UVB thérapie déconseillées chez l'enfant en raison des risques carcinogènes cutanés à long terme.

Traitement de la femme enceinte

Dans les formes modérées le traitement est limité à l'hydratation cutanée par émollients et aux dermocorticoïdes.

Le calcipotriol pourrait être théoriquement utilisé mais, en l'absence d'études, il est contre-indiqué. Dans les formes sévères, l'UVB thérapie pourra être proposée. La PUVA thérapie doit être arrêtée même s'il ne semble pas y avoir de risque tératogène. Les rétinol, le méthotrexate sont contre-indiqués. La ciclosporine est à éviter.

Traitement de la personne âgée

L'hydratation cutanée quotidienne est primordiale. En traitement général, l'acitrétine sera prescrite à petite dose (10 mg, un jour sur deux) pour éviter le prurit sénile, de même pour le méthotrexate qui sera utilisé de 5 à 10 mg/semaine en traitement d'entretien.

Traitement en cas de rhumatisme psoriasique associé

Le rhumatisme sera traité par les antalgiques (en évitant les salicylés), les AINS (sauf l'indométacine), les sels d'or injectables, la sulfasalazine, la colchicine. Ces produits n'ont pas d'effet sur l'atteinte cutanée qui sera traitée parallèlement.

Dans les formes sévères, le traitement repose sur des traitements généraux à double efficacité cutanée et articulaire à base d'acitrétine à forte dose qui aurait un effet retardé de 3 ou 4 mois sur l'amélioration articulaire et surtout, sur le méthotrexate. La surveillance sera renforcée si on lui associe des AINS.

La ciclosporine peut aussi être proposée. Il faudra éviter les corticoïdes par voie générale qui aggraveraient le psoriasis cutané.

Traitement en fonction des différentes formes cliniques

Déjà décrit en fonction des médicaments, il peut se résumer également en fonction des différentes variétés morphologiques.

Tableau 59.5. Traitement du psoriasis en fonction des formes cliniques.

Psoriasis en gouttes		Traitements locaux ou PUVA thérapie (adulte) Antibiothérapie associée si infection rhino-pharyngée streptococcique précédant l'apparition des signes
Psoriasis vulgaire	En plaques limitées	Dermocorticoïdes, calcipotriol, dioxanthanol
	En plaques étendues	PUVA thérapie, UVB thérapie, rétinoïdes, re-PUVA thérapie
	Formes sévères	Méthotrexate, ciclosporine
Psoriasis inversé		Dermocorticoïdes, calcipotriol, parfois rétinoïdes
Psoriasis pustuleux		Palmo-plantaire : dermocorticoïdes éventuellement sous occlusion, rétinoïdes Généralisé : rétinoïdes, méthotrexate voire ciclosporine
Psoriasis érythrodermique		Émollients éventuellement dermocorticoïdes initialement, puis rétinoïdes ou méthotrexate, voire ciclosporine
Psoriasis des ongles		Dermocorticoïdes sous occlusion, injections intralésionnelles, voire traitement systémique

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION DE LA POSOLOGIE ET DE L'ADMINISTRATION

Traitements locaux

► Dermocorticoïdes

La stratégie d'utilisation des dermocorticoïdes doit être rigoureuse et bien expliquée au malade. La prescription doit débiter par un traitement d'attaque puissant et se poursuivre par un traitement d'entretien dégressif même sur une peau redevenue apparemment saine.

Le niveau de puissance du corticoïde et la durée d'utilisation seront déterminés avec soin par le prescripteur sous peine de voir le traitement échouer.

L'efficacité est modérément influencée par un rythme d'application accéléré ou par l'utilisation unitaire de grosse quantité. Le rythme d'application est habituellement quotidien ou plus espacé lors de traitements d'entretien pour diminuer les effets indésirables. L'arrêt du traitement se fera progressivement et régulièrement pour éviter la réapparition ou l'aggravation des lésions.

Le médecin et le pharmacien préviendront le patient des risques :

- de tachyphylaxie lors d'applications trop fréquentes (baisse d'efficacité accompagnée d'une hausse des effets indésirables). Ce phénomène sera d'autant plus important que le corticoïde est puissant ;
- d'un effet rebond s'il y a arrêt brutal du traitement ;
- d'une perte d'efficacité si la posologie et la durée du traitement ne sont pas respectées.

Lors de la consultation le médecin contrôlera, si nécessaire, le nombre de tubes utilisés.

Plusieurs facteurs influencent l'action des dermocorticoïdes :

- la faible résorption cutanée peut être majorée en fonction du produit, de la forme galénique, du mode d'application et de l'état de la peau ;
- la diffusion est meilleure sur un épiderme bien hydraté et décroît en fonction de l'épaisseur de la couche cornée ;
- l'absorption est plus importante chez le sujet âgé et surtout, chez le prématuré et l'enfant.

La pénétration cutanée sera d'autant plus importante que la surface d'application et la durée de contact augmentent. La méthode par occlusion (film plastique ou hydrocolloïde) la multiplie par 10, en augmentant le degré d'hydratation de la couche cornée et la température locale.

Toutefois, en raison des complications éventuelles (folliculite, risque infectieux), son emploi reste limité et cela d'autant plus qu'il existe des corticoïdes puissants. Un traitement par antiseptiques pourra être associé.

Les crèmes sont utilisées le plus souvent. Cependant, les pommades peuvent être préférées sur les lésions très sèches ou squameuses, les lotions sur les zones pileuses, les gels sur les lésions suintantes et au niveau des plis.

Les pommades sont plus difficiles d'emploi mais elles assurent une meilleure absorption cutanée que les crèmes, elles-mêmes supérieures aux lotions.

► Calcipotriol

Il se présente sous différentes formes galéniques (de même concentration 0,005 % soit 50 µg).

Daivonex en crème ou pommade. — L'application du *Daivonex* en crème ou en pommade est réalisée une ou deux fois par jour au niveau des lésions pendant au moins 8 semaines. Une amélioration est constatée dès la deuxième semaine. La dose maximale utilisée est de 5 mg (de calcipotriol), soit 100 g de crème ou pommade par semaine quelle que soit la forme utilisée. L'application ne doit pas dépasser 40 % de la surface corporelle.

Daivonex lotion. — L'application est réalisée deux fois par jour, la dose maximale ne doit pas excéder 60 mL/semaine. Elle est surtout réservée au traitement du psoriasis modéré du cuir chevelu ou en relais des dermocorticoïdes.

► **Goudrons minéraux et végétaux**

Connus depuis longtemps, ils sont réservés aux psoriasis vulgaires en évitant les régions sensibles (visage, organes génitaux). Ils sont de moins en moins utilisés.

► **Anthraline**

En *short contact therapy*, l'anthraline est utilisée sur un temps très court. Elle consiste à traiter des lésions peu étendues avec des produits de forte concentration, augmentée progressivement : 0,1 % à 3 % pendant un temps de pose variant de 10 à 30 min. Certains utilisent des préparations de même concentration mais avec un temps de pose plus long, une puis deux heures. L'application est généralement quotidienne, elle nécessite un lavage préalable à l'eau savonneuse. Après rinçage et séchage de la peau, une crème émolliente sera appliquée.

Les bains chauds et les exercices physiques seront déconseillés dans l'heure suivant les soins pour éviter l'irritation. Elle permet des traitements ambulatoires faciles en limitant les effets indésirables.

► **Tazarotène**

Des émoullents seront prescrits pour améliorer la tolérance du tazarotène.

► **Antimitotiques locaux**

Commercialisée sous forme injectable, la chlorméthine préparée en solution aqueuse 2 % peut être utilisée chez l'adulte en application locale sur les lésions de psoriasis. Le produit est appliqué une fois par jour. Le temps de séchage est de 5 min. La solution peut se conserver un mois à 4 °C. La manipulation nécessite le port de gants. Le port d'un masque est aussi conseillé.

► **Émollients**

Les laits sont plus faciles à utiliser, en particulier dans les zones pileuses. Les pommades sont plus hydratantes mais moins agréables à appliquer.

Traitements généraux

► **Acitrétine**

Le traitement d'attaque débute à une posologie de 0,2 à 0,3 mg/kg/j (25 mg/j) par voie orale, augmentée de 10 mg/semaine jusqu'à une dose habituelle de 0,5 mg/kg/j parfois de 0,7 mg/kg/j. La prescription de forte dose est devenue exceptionnelle.

En revanche, le traitement d'entretien se poursuit à doses filées à une posologie de 25 à 35 mg/j pendant plusieurs années.

► **Méthotrexate**

À fortes doses, il est employé en chimiothérapie anticancéreuse ; à faibles doses, dans le traitement du psoriasis ou

autres pathologies à support immunologique. Il est rapide d'action et peu coûteux.

La posologie est de 7,5 à 25 mg par semaine en une prise. Elle est augmentée progressivement (4 à 6 semaines) par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine.

Une dose-test de 5 mg sera initialement administrée pour éliminer une éventuelle réaction d'intolérance. Le traitement sera prescrit selon trois modes d'efficacité équivalente :

- en injection IM unique, une fois par semaine ;
- *per os*, à la même dose en une prise, une fois par semaine ;
- répartie en trois prises à 12 heures d'intervalle, une fois par semaine.

Le traitement est globalement bien toléré, si les contre-indications sont bien respectées, sous surveillance stricte. Toutefois, compte tenu de l'incertitude sur la tolérance à long terme, l'utilisation avant l'âge de 50 ans doit être soigneusement pesée.

L'arrêt brutal d'un traitement par méthotrexate peut conduire à une érythrodermie psoriasique.

► **Ciclosporine**

À une dose administrée entre 2,5 et 5 mg/kg/j, c'est un traitement très efficace et bien toléré sur une période limitée. En début de traitement, la posologie recommandée dans le psoriasis en plaques est de 2 à 3 mg/kg/j en deux prises quotidiennes, lors des repas. Elle sera adaptée individuellement. La solution buvable doit être diluée dans une boisson froide (excepté le jus de pamplemousse) juste avant l'administration, puis absorbée après agitation soignée (éviter les récipients en plastique). Les capsules doivent être avalées intactes.

Une amélioration est constatée après un mois de traitement, elle est maximale après trois mois. Dans la forme pustulo-palmoplantaire, des doses de 1 à 2 mg/kg/j sont suffisantes. Au-dessus de 5 mg/kg/j, les effets indésirables apparaissent dose-dépendants.

Pour les formes évoluant par poussées, des traitements de courte durée (3 mois) sont envisagés avec en relais des thérapeutiques locales.

Pour les formes sévères d'évolution continue, un traitement au long cours est instauré à la plus petite dose efficace.

Des durées de traitement supérieures à deux ans seront évitées pour limiter les effets indésirables.

Les traitements alternés, rotationnels (méthotrexate, PUVA thérapie) sont une bonne alternative, évitant ainsi une toxicité prolongée et une éventuelle ciclodépendance.

L'arrêt du traitement doit être progressif, par paliers (diminution des doses de 25 % par semaine, étalée sur un mois).

Photochimiothérapie

Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan préthérapeutique comprenant des examens :

- dermatologique (recherche de lésions précancéreuses et cancéreuses) ;
- ophtalmologique (recherche d'une cataracte qui pourrait être aggravée) ;

– biologique (hépatique et rénale).

Les psoralènes utilisés en PUVA thérapie sont :

- par voie orale : le 8-méthoxypsoralène ou méthoxalène, le 5-méthoxypsoralène. La posologie par voie orale, est de 0,6 mg/kg en une seule prise, 2 heures avant l'exposition aux UVA. Le 5-méthoxypsoralène est mieux toléré au niveau digestif;
- par voie locale : le 8-méthoxypsoralène en solution alcoolique à 0,1 % et 0,75 %.

L'irradiation est réalisée à doses progressives en fonction de la tolérance, à une dose initiale de 1 à 3 J/cm² pour atteindre 6 à 8 J/cm². Les doses sont adaptées à chaque séance au degré d'érythème et de pigmentation photo-induit. En phase d'attaque, 2 à 4 séances par semaine sont nécessaires et la durée de traitement est fonction de la réponse. En général, le blanchiment des lésions est obtenu dans 80 % des cas en une vingtaine de séances.

En cas de contre-indication par voie orale, les psoralènes sont administrés sous forme de bains, durant 15 min, juste avant l'exposition aux UVA : balnéoPUVA thérapie. Décapier préalablement les plaques par l'acide salicylique.

L'irradiation après bain de 8-méthoxypsoralène nécessite des doses 3 à 4 fois plus faibles. À la fin de chaque séance d'irradiation, les zones traitées doivent être rincées et pro-

tégées contre toute exposition au soleil par le port de vêtements, gants, foulards ou par l'application d'une crème écran total antisolaire pendant les 24 heures qui suivent la séance. Il est important de ne pas dépasser si possible :

- 100 à 150 J/cm² pour une cure ;
- 30 séances par an ;
- 1 500 à 2 000 J/cm² pour une vie.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Voir tableau 59.6.

► Associations médicamenteuses

Il existe des interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi (tableau 59.7).

Il existe des interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » essentiellement pour les médicaments du psoriasis utilisés par voie générale (tableau 59.8).

Tableau 59.6. Contre-indications des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis.

Médicaments	Contre-indications
<i>Traitements locaux</i>	
anthraline	– Chez l'enfant et la femme enceinte – Lors d'hypersensibilité au produit – Il ne sera pas appliqué sur des lésions suintantes et sur les muqueuses – Il ne doit pas être prescrit dans le psoriasis pustuleux et inflammatoire ou érythrodermique
corticoïdes locaux	– Les corticoïdes locaux de niveau 1 sont déconseillés chez l'enfant ou chez l'adulte si la surface des lésions est trop importante – Infections cutanées bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires – Acné rosacée, lésions ulcérées
calcipotriol	– Lors de la grossesse ou de l'allaitement (il n'y a pas d'effets tératogènes décrits dans la littérature mais les études sont peu nombreuses) – Si allergie au produit – Lors d'insuffisance rénale ou hépatique – Lors d'hypercalcémie quelle qu'en soit l'origine – S'il y a prise thérapeutique simultanée de calcium ou de vitamine D
chlorméthine	– Intolérance à l'un des composants – Femme enceinte ou qui allaite
<i>Traitements généraux</i>	
acitrétine	– Femme enceinte – Période d'activité génitale si pas de contraception efficace – Insuffisance respiratoire – Insuffisance hépatique (éthylisme chronique, antécédents d'hépatite avec les rétinoïdes), hépatite active virale ou médicamenteuse – Hyperlipidémie sévère – Troubles ostéo-articulaires (ostéoporose) – Hypervitaminose A – Hypersensibilité à l'acitrétine

Tableau 59.6. Contre-indications des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis. (Suite)

Médicaments		Contre-indications
<i>Traitements généraux (suite)</i>		
méthotrexate	Contre-indications absolues	– Insuffisance respiratoire chronique – Insuffisance rénale chronique – Atteinte hépatique évolutive – Leucopénie, thrombopénie, anémie – Inflammation aiguë ou chronique (en particulier aux VIH) – Femme enceinte, allaitement ou absence de contraception efficace – Alcoolisme chronique sévère – Pathologie grave associée (cancers, hémopathies)
	Contre-indications relatives	– Tabagisme – Antécédent d'affection hépatique pulmonaire, rénale ou hématologique – Obésité – Diabète insulino-dépendant – Ulcère gastro-duodénal évolutif
ciclosporine		– Hypersensibilité reconnue à la ciclosporine – Patient antérieurement traité par l'arsenic (liqueur de Fowler) – Patients ayant présenté des kératoses pré-épithéliomateuses ou des carcinomes cutanés sous PUVA thérapie – Insuffisance hépatique – Insuffisance rénale – Insuffisance respiratoire, hypertension artérielle non contrôlée, infections mal contrôlées, antécédents d'affections malignes ou affections malignes évolutives
8-méthoxypsoralène	Comprimé	– Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque – Insuffisance hépatique et rénale
	Comprimé et solution pour application locale	– Affections cutanées aggravées par le soleil (lupus érythémateux, porphyries)
	Dû à la PUVA thérapie	– Cataracte (contre-indication relative) – Antécédent de cancer cutané – Traitement par des agents arsenicaux, des radiations ionisantes – Enfant
5-méthoxypsoralène		– Insuffisance hépatique ou rénale – Maladies auto-immunes (lupus érythémateux, porphyries) – Cataracte (contre-indication relative), chorioretinite et glaucome – Antécédent de cancer cutané – Enfant – Femme enceinte ou allaitante

Tableau 59.7. Interactions nécessitant des précautions d'emploi dans le traitement du psoriasis.

	Interactions
dermocorticoïdes	Leur association avec la photothérapie est discutée
rétinoïdes oraux	Avec les tétracyclines, la griséofulvine, la vitamine A, la phénytoïne, les inducteurs enzymatiques
acitrétine	Avec les inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine, rifampicine), en raison de leur action d'inactivation des contraceptifs hormonaux Avec d'autres rétinoides (risque d'hypervitaminose A). Avec les tétracyclines (risque d'élévation de la pression intracrânienne avec œdème et céphalées) Avec la phénytoïne car elle diminue sa liaison avec les protéines plasmatiques et implique une adaptation posologique de ce médicament
méthotrexate	Avec d'autres traitements hépatotoxiques (pyrazolés, salicylés), en raison du risque majeur de potentialisation des effets indésirables de ce composé Avec les AINS (autres que pyrazolés), la dose de méthotrexate devra être diminuée Avec la ciclosporine et les rétinoides car le risque hépatique augmente Avec la PUVA thérapie, en raison du risque possible de photosensibilisation du méthotrexate

Tableau 59.7. Interactions nécessitant des précautions d'emploi dans le traitement du psoriasis. (Suite)

	Interactions
ciclosporine	Avec le melphalan, l'érythromycine, la nifédipine, l'amiodarone, les inhibiteurs calciques, la colchicine, les inducteurs enzymatiques, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, les macrolides, le méthotrexate et l'octréotide Avec la PUVAthérapie en raison du risque accru de cancer cutané
photochimiothérapie	Avec les médicaments photosensibilisants : amiodarone, phénothiazine, quinolones, sulfamides, tétracyclines

Tableau 59.8. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » dans le traitement du psoriasis.

méthotrexate	AINS phénylbutazone salicylés Autres AINS	CI CI AD	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate Quelle que soit la dose de méthotrexate utilisée. En cas de doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine En cas de doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine
	pénicillines	AD	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire
	probénécide	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire
	triméthoprime	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa fixation aux protéines plasmatiques et de sa sécrétion rénale; inhibition additive de la dihydrofolate réductase
ciclosporine	diurétiques hyperkaliémiants	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	sels de potassium	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	érythromycine	AD	Augmentation des concentrations en ciclosporine et de la créatininémie par inhibition du métabolisme de la ciclosporine
	nifédipine	AD	Risque d'addition des effets indésirables à type de gingivopathies

Prévention des effets indésirables

► Prévention des effets indésirables dus aux traitements locaux

• Dermocorticoïdes

L'application abusive des dermocorticoïdes entraîne un phénomène de tachyphylaxie des effets indésirables locaux et systémiques.

Effets locaux. — Ils se manifestent par une atrophie cutanée d'autant plus accentuée que le niveau d'activité, la durée et la fréquence d'application sont importantes, l'apparition ou l'aggravation d'une acné préexistante et des troubles pigmentaires, des dermites périorales, des vergetures, de l'hypertrichose, des eczémas de contact. Ces effets sont réversibles.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire d'arrêter le traitement. Dans le cas de dermite périorale avec pustules, le sevrage sera progressif, associé à la prescription de cyclines.

Effets systémiques. — Ils ne doivent pas exister avec un traitement bien conduit. Ils sont observés seulement lors d'une corticothérapie locale intense : syndrome cushingoïde, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ralentissement de la croissance osseuse chez l'enfant, hypertension intracrânienne bénigne. Le risque est élevé chez le jeune enfant en raison de l'absorption cutanée importante et en raison du rapport surface/poids élevé. Ils sont transitoires et régressent après l'interruption du traitement.

QUE FAIRE ? Il convient d'arrêter le traitement progressivement après contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

• Acide salicylique

Intoxication salicylée. — Le risque d'intoxication salicylée est non négligeable lors de prescriptions à des concentrations élevées sur de larges surfaces corporelles ou en pédiatrie.

QUE FAIRE ? Il convient de ne pas l'appliquer au niveau de l'œil, sur les muqueuses ou des surfaces trop étendues.

• **Calcipotriol**

Les effets indésirables sont limités, essentiellement locaux, ne nécessitant qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. Il ne provoque ni atrophie cutanée ni tachyphylaxie, en revanche la forme lotion provoque des irritations. Un surdosage peut entraîner une hypercalcémie réversible en quelques jours d'arrêt.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de ne pas appliquer directement sur la face la forme en lotion, de se laver les mains après utilisation et de ne pas dépasser les doses maximales recommandées par semaine (100 g/semaine, surface corporelle maximale de 40 % à traiter), surtout en cas d'insuffisance rénale.

• **Anthraline**

Réactions cutanées. — Les effets indésirables lors de l'application des préparations à base d'anthraline sont uniquement cutanés, plus rarement observés avec le schéma *short contact therapy*. L'anthraline est irritante, rarement allergisante.

QUE FAIRE ? Il convient de ne pas l'utiliser sur des zones à peau fragile, sur l'œil ou la muqueuse et d'éviter le contact avec la peau saine. Certains entourent les lésions de vaseline protectrice.

Coloration brune de la peau et des vêtements. — Elle est due aux produits d'oxydation.

QUE FAIRE ? Il est nécessaire de rincer abondamment et de laver avec un savon acide. Il faut éviter le contact avec les vêtements. Rincer la baignoire.

Érythème. — Un érythème peut apparaître autour de la lésion.

QUE FAIRE ? Il convient d'utiliser un émollient pour accélérer sa disparition.

• **Goudrons**

La couleur et l'odeur désagréable peuvent aggraver un état psychologique fragile.

Réactions locales. — Des réactions d'irritations cutanées sont fréquentes mais signent l'action pharmacologique du produit. Des picotements ou une sensation de brûlures après l'application peuvent survenir mais disparaître rapidement.

QUE FAIRE ? Les réactions d'irritations sont traitées par des émollients ou une corticothérapie locale.

Des folliculites, acnés, liées au caractère occlusif du produit peuvent survenir.

QUE FAIRE ? Il convient d'entreprendre un traitement antiseptique ou antibiotique local des lésions infectieuses.

Un dépôt pigmenté dû à l'application du produit peut être observé.

QUE FAIRE ? Il faut le solubiliser par l'application de vaseline.

• **Tazarotène**

Troubles cutanés. — Une irritation locale modérée est observée avec prurit et érythème.

QUE FAIRE ? Il faut appliquer un émollient. L'association du traitement avec un corticoïde local permet une meilleure tolérance.

► **Prévention des effets indésirables dus aux traitements généraux**

• **Acitrétine**

Ils se caractérisent par des effets cliniques et biologiques communs à tous les rétinoïdes systémiques, dose-dépendants et réversibles.

Troubles hépatiques. — Plus rarement, des troubles biologiques sont observés avec une augmentation des transaminases, mais sans hépatotoxicité.

QUE FAIRE ? Il convient de pratiquer un bilan hépatique et lipidique avant toute prescription, puis tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les trois mois. En cas d'élévation persistante des taux, il faut interrompre le traitement.

Il est nécessaire d'éviter la prise de médicaments hépatotoxiques, ainsi que de l'alcool, pendant le traitement.

Troubles lipidiques. — Hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie dans 25 % des cas.

QUE FAIRE ? Il faut diminuer la posologie qui provoquera une régression des anomalies lipidiques et associer éventuellement un hypolipémiant. Il convient d'arrêter le traitement si le patient est athéromateux.

Effet tératogène. — C'est le risque majeur posé par l'utilisation de cette substance chez la femme, en période d'activité génitale.

QUE FAIRE ? Il faut s'assurer que la patiente est consciente de ce risque et qu'elle accepte une contraception obligatoire, même en cas d'antécédent de stérilité. La contraception commencée un mois avant le début du traitement est poursuivie pendant deux ans après l'arrêt du traitement (accumulation dans les tissus graisseux). Les œstroprogestatifs combinés seront préférés aux progestatifs microdosés.

Il est nécessaire d'effectuer un test de grossesse dans les deux semaines précédant le début de traitement, test à renouveler chaque mois. Enfin, il convient d'éviter le don du sang pendant toute la durée du traitement et au cours de l'année suivante.

Troubles ostéo-articulaires. — Ils peuvent survenir en cas de traitement à long terme chez l'enfant.

QUE FAIRE ? Une surveillance radiologique s'impose.

Troubles cutanéomuqueux. — Ils sont inévitables mais, paradoxalement, ils signent pour le médecin la bonne observance du traitement par le malade : chéilite desquamative sèche, suivie par une sécheresse des conjonctives et des muqueuses, prurit cutané, desquamation des paumes et plantes, dystrophies inguérales et chute des cheveux.

Plus rarement sont observés des arthralgies, des myalgies, des nausées, des vomissements, une baisse de la vision crépusculaire. Lors de traitements prolongés avec de fortes doses, des signes de déminéralisation osseuse et de calcifications ligamentaires pourront être décrits.

• Méthotrexate

Les effets indésirables, en général bénins et réversibles, expliquent l'importance d'une surveillance stricte.

Troubles gastro-intestinaux. — Ils sont de type : nausées, douleurs abdominales et anorexie. Une stomatite avec ou sans ulcération buccale est également décrite.

QUE FAIRE ? Il faut diminuer ou fractionner les doses et assurer une supplémentation en acide folique. Une prise quotidienne de 5 mg sauf le jour de la prise du méthotrexate améliore la tolérance digestive du produit sans affecter l'efficacité.

Troubles hépatiques. — L'augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) est l'effet indésirable le plus fréquent. Elle est souvent modérée et transitoire. Une fibrose hépatique ou une cirrhose peu sévères peuvent également apparaître. Ces troubles hépatiques sont observés le plus souvent chez l'alcoolique, l'obèse ou le diabétique.

QUE FAIRE ? Une surveillance mensuelle de l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) et de l'état rénal (urée, créatinine) est également assurée. Une biopsie hépatique reste recommandée après une dose cumulée de 1,5 g et répétée tous les 1,5 g et 2 g de méthotrexate, en raison du risque de fibrose et de cirrhose. La consommation d'alcool doit être évitée.

Troubles pulmonaires. — L'atteinte du poumon lors du traitement est assez fréquente. Elle se manifeste par une toux, une dyspnée d'effort régressant à l'arrêt du traitement. Des pneumopathies et des fibroses pulmonaires pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë sont également observées.

QUE FAIRE ? Il convient de pratiquer une radiographie pulmonaire tous les ans ou en cas de signe d'appel d'insuffisance respiratoire. Il faut arrêter le traitement et prescrire des corticoïdes.

Troubles hématologiques. — Des thrombopénies, leucopénies ou pancytopénies peuvent être induites par le méthotrexate mais elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

QUE FAIRE ? Pendant les 3 premiers mois, il est nécessaire d'effectuer un contrôle hématologique toutes les semaines (NFS, plaquettes), puis tous les mois.

Térogénicité. — Le méthotrexate est fortement tératogène.

QUE FAIRE ? Il convient d'éviter la procréation chez l'homme pendant le traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement (cycle de spermatogenèse). Il faut prescrire une contraception efficace chez la femme.

Autres effets. — Un risque accru de certaines affections (pneumopathies à *Pneumocystis carinii*, un retard de cicatrisation, des troubles de l'humeur, une gynécomastie, une impuissance) tous réversibles à l'arrêt du traitement, est également observé.

• Ciclosporine

Troubles rénaux. — La toxicité rénale est l'effet indésirable le plus important. Elle est due à une diminution du débit sanguin rénal, une baisse de la filtration glomérulaire se manifestant par une élévation de la créatininémie. Cette toxicité observée après un court traitement (1 an), et à des doses inférieures à 5 mg/kg/j est dose-dépendante et toujours réversible à la baisse des posologies, voire à l'arrêt du traitement.

QUE FAIRE ? Il convient de doser la créatininémie plasmatique avant la mise en route du traitement, puis tous les 15 jours après le début, les 3 premiers mois, puis tous les mois. Seuls les patients présentant une créatininémie normale initiale peuvent être traités. Si la créatininémie augmente de plus de 30 % par rapport à la valeur de base, il faut diminuer de 25 à 50 % la posologie. Si l'augmentation persiste malgré deux réductions successives de doses, il est nécessaire d'interrompre le traitement.

Troubles cardiovasculaires. — L'hypertension artérielle est une complication observée dans 25 % des cas.

Il n'y a pas de relation clairement établie entre l'apparition d'une hypertension artérielle, la posologie et l'atteinte rénale.

QUE FAIRE ? Il faut contrôler avant le début du traitement la pression artérielle en position couchée, au repos. Il est nécessaire de continuer ce contrôle à chaque visite. Si l'HTA est confirmée (PAD 95 mmHg retrouvée à deux semaines d'intervalle) : il convient de diminuer les doses ou de traiter par un antihypertenseur (inhibiteurs calciques, IEC). Les diurétiques et les β -bloquants seront évités, car ils diminuent le débit sanguin rénal. L'HTA induite par la ciclosporine, disparaît après l'arrêt du traitement.

Immunosuppression. — L'immunité antivirale et antitumorale se trouve diminuée. Des infections virales (herpès, *Papillomavirus*) fréquentes, des syndromes lymphoprolifératifs et des tumeurs cutanées ont été rapportés.

QUE FAIRE ? Il convient d'effectuer un dépistage systématique de cancer (col de l'utérus) avant traitement et une surveillance régulière des patients, même après l'arrêt. Les patients ayant des antécédents de cancer ne seront pas traités.

Troubles hépatiques. — Un ictère avec cytolysé consécutif à une toxicité hépatique est rarement observé.

Autres effets cliniques. — Une hyperplasie gingivale, favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire est décrite. Les autres effets indésirables sont des céphalées, des tremblements, des paresthésies, une fatigue, une hypertrichose, des troubles digestifs.

QUE FAIRE ? Toutes ces anomalies cèdent à l'arrêt du traitement.

Anomalies biologiques. — Une hyperlipidémie, une augmentation du cholestérol total et des triglycérides sont fréquemment observées et réversibles. Des élévations transitoires de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines des γ -GT et de l'uricémie peuvent survenir. Plus rarement, une hyperkaliémie peut apparaître.

QUE FAIRE ? Il convient d'effectuer une surveillance biologique fréquente et d'éviter les apports supplémentaires en potassium, alimentaires ou médicamenteux.

- **Prévention des effets indésirables dus à la photochimiothérapie**

Troubles digestifs. — Ils sont de type : nausées et gastralgies, rares avec le 5-méthoxypsoralène, fréquentes avec le 8-méthoxypsoralène. Ces effets sont précoces et modérés.

QUE FAIRE ? L'ingestion au cours du repas est nécessaire avec prescription possible d'un antiémétique.

Réactions cutanées. — Elles peuvent être précoces (xérose constante, prurit, érythème phototoxique) ou plus tardives (vieillesse cutanée, atrophie, troubles de la pigmentation).

QUE FAIRE ? Il convient d'utiliser des émollients.

Troubles oculaires. — Avec risque de cataracte, d'apparition tardive.

QUE FAIRE ? Il faut protéger les yeux par des lunettes opaques aux UV, pendant l'irradiation et les 12 heures suivantes. Il est nécessaire d'éviter une surexposition aux UV durant les 8 heures suivant le traitement.

Carcinogénicité. — Le risque d'apparition de carcinomes et de mélanomes est élevé, après de nombreuses séances avec de fortes doses cumulées.

QUE FAIRE ? Il faut sélectionner les patients et respecter les doses cumulatives. Il est nécessaire de protéger les zones à risques (organes génitaux chez l'homme) pendant les séances.

- **Médicaments à éviter dans le traitement du psoriasis**

Certaines substances peuvent déclencher ou aggraver cette dermatose. D'autres provoqueront une résistance aux traitements usuels ou induiront une toxidermie sur laquelle des lésions de psoriasis apparaîtront par phénomène de Koebner.

- **Antipaludiques de synthèse**

La chloroquine et l'hydroxychloroquine prescrits dans le cadre du psoriasis (arthropathies) ou dans d'autres indications peuvent déclencher une poussée de psoriasis érythrodermique ou pustuleux généralisé.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Seule l'indométacine prescrite au cours des rhumatismes psoriasiques a un rôle aggravant démontré. Elle sera évitée au profit d'autres composés ayant les mêmes indications.

- **β-bloquants**

Les différentes classes de β-bloquants cardiosélectifs ou non peuvent être responsables de ces aggravations. Le prescripteur déterminera la poursuite ou l'arrêt du traitement en évaluant la gravité de la maladie cardiaque.

- **Corticostéroïdes**

Une tachyphylaxie peut s'installer.

Des psoriasis pustuleux généralisés peuvent suivre l'arrêt d'un traitement d'un psoriasis en plaques par corticostéroïdes locaux ou généraux.

- **Sels de lithium**

Le psoriasis est l'effet indésirable cutané le plus fréquemment rencontré au cours de traitement par sels de lithium. Plusieurs formes cliniques peuvent survenir : plaques limitées ou confluentes, psoriasis palmo-plantaire, psoriasis pustuleux généralisé, érythrodermie. Le psoriasis n'est pas une contre-indication à la poursuite de ce traitement souvent indispensable.

- **Autres médicaments**

D'autres médicaments ont été rapportés comme pouvant aggraver le psoriasis mais leur responsabilité est moins prouvée (ampicilline, etc.). Certains auraient induit des toxidermies psoriasiformes qui ne sont pas des psoriasis. Certains traitements du psoriasis peuvent conduire à une aggravation par phénomène de Koebner (goudrons, rétinoides, photochimiothérapie) ou par arrêt brutal du traitement (méthotrexate ou ciclosporine).

L'arrêt d'une corticothérapie générale prescrite dans une autre indication peut aussi aggraver le psoriasis.

CONSEILS AU PATIENT

- Les traitements permettent de faire disparaître les symptômes sans toutefois guérir la maladie qui a tendance à récidiver.
- Le but principal du traitement est d'améliorer la qualité de vie du patient, qui doit vivre avec sa maladie et non la fuir. Le traitement se compose habituellement d'un traitement d'attaque et d'entretien. Il n'y a pas de traitement standard. Le traitement sera adapté à l'importance de l'atteinte cutanée et au retentissement sur la qualité de vie du patient (facteurs personnels, familiaux, professionnels).
- Le patient doit comprendre la maladie et connaître les modalités de traitements avec les effets indésirables possibles afin de parvenir à un équilibre entre les résultats et les contraintes.
- Certains facteurs déclenchants ou aggravants doivent être connus du patient : le grattage des lésions ou le port de vêtements serrés qui favorise un auto-entretien des lésions, l'arrêt brutal d'un traitement en cours. L'alcoolisme et l'obésité sont des facteurs aggravants car ils augmentent les effets indésirables des traitements et en contre-indiquent d'autres.
- Le respect des conseils d'utilisation des corticoïdes locaux est important afin d'éviter des effets indésirables ou une inefficacité. Le patient doit comprendre l'intérêt des émollients, même s'ils ne sont pas remboursés, car ils améliorent la tolérance aux topiques locaux et préviennent les risques de récidives.

- Un soutien psychologique pourra être nécessaire chez certains patients ; celui-ci pourra être réalisé par l'association pour la lutte contre le psoriasis (APLCP).
- Les cures thermales, par une prise en charge totale du patient peuvent être bénéfiques, en particulier chez l'enfant (La Roche Posay, Avène, Uriage, La Bourboule, mer Morte).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Touchant 3 % des populations européennes, le psoriasis est l'une des maladies dermatologiques les plus fréquentes d'origine ni nerveuse, ni contagieuse. Elle est due à un renouvellement trop rapide de l'épiderme en raison d'une mauvaise régulation.

Le psoriasis est une maladie chronique évoluant par poussées entrecoupées de rémissions survenant sur un terrain génétique prédisposé. Les lésions, en plaques érythémato-squameuses, prédominent au niveau des faces d'extension des coudes, des faces antérieures des genoux, la région lombo-sacrée, le cuir chevelu. Elles sont parfois pustuleuses et peuvent s'accompagner d'atteintes extracutanées.

Dans la majorité des cas, c'est une maladie bénigne mais inesthétique et à l'origine d'une souffrance psychologique pour le malade. Il existe chez 10 % des patients des formes graves de psoriasis.

Stratégie thérapeutique

Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir définitivement le psoriasis. Les différentes thérapeutiques n'ont qu'un

effet suspensif, faisant disparaître les symptômes.

Les traitements locaux sont réservés aux psoriasis localisés ou lorsque les traitements systémiques sont contre-indiqués (réducteurs, corticoïdes locaux, analogues de la vitamine D, rétinoïdes locaux, émoullissants).

Les traitements systémiques sont utilisés lors de psoriasis étendus ou de psoriasis localisés résistants aux traitements locaux (rétinoïdes, antimitotiques, immunosuppresseurs, PUVA thérapie).

Une évaluation précise de la gêne entraînée par la maladie ou par les traitements est importante pour le choix thérapeutique. L'interrogatoire approfondi du malade permettra donc d'augmenter l'efficacité de celui-ci et d'améliorer considérablement la qualité de vie du patient.

La mise en place d'un traitement antipsoriasique est donc une véritable démarche de partenariat entre le médecin et son patient.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Madame B., âgée de 40 ans, est vue en consultation pour un psoriasis en plaques, jusqu'ici localisé au niveau des coudes, des genoux, du sacrum, de la région péri-ombilicale et du cuir chevelu. Secondairement, les lésions typiques érythémato-squameuses se sont étendues en plaques multiples de grandes et petites tailles, au niveau du tronc et des membres, malgré l'utilisation, d'après la patiente, d'une corticothérapie locale, deux fois par jour pendant plusieurs semaines.

Le médecin a exclu :

- un eczéma compliquant le psoriasis ;
- une surinfection des lésions expliquant la diffusion ;
- une mauvaise utilisation de la corticothérapie locale.

QUESTIONS

1. Pour quelles raisons ces trois explications peuvent-elles être exclues par le médecin ?
2. Quels types de facteurs déclenchants pourraient expliquer cette poussée ?

RÉPONSES

1. L'eczéma n'est pas une complication habituelle du psoriasis. Cependant, certains psoriasis peuvent ressembler à un eczéma.

La surinfection d'un psoriasis est très rare. L'apparition de pustules sur une plaque de psoriasis correspond habituellement à une forme clinique particulière, le psoriasis pustuleux (pustules aseptiques).

Une mauvaise utilisation de la corticothérapie locale est peu probable puisqu'il existe à la fois une absence d'amélioration des plaques initiales mais aussi une extension des lésions.

2. Un facteur déclenchant de la poussée doit être systématiquement recherché afin de le supprimer si possible. On recherche l'utilisation d'une corticothérapie générale, le plus souvent prescrite pour une autre indication. La poussée suit habituellement l'arrêt de cette corticothérapie. Certains médicaments peuvent aussi aggraver un psoriasis : antipaludiques de synthèse, AINS (indométacine), β -bloquants, sels de lithium, interférons.

Cas n° 2. Monsieur J. est mécontent car les traitements de son psoriasis « ne marchent pas ». Il applique des « pommades » qu'il trouve « désagréables », mais il a toujours du psoriasis. Par ailleurs, il est inquiet car il craint de « contaminer » ses enfants.

QUESTIONS

1. Quels sont les points qui vous paraissent importants à expliquer au patient ?

RÉPONSES

- « Le traitement ne marche pas », ceci peut correspondre à deux cas :

1. les lésions ne régressent pas sous traitement bien appliqué. Dans ce cas, un nouveau traitement sera à prescrire par le médecin ;
 2. le plus souvent, les lésions régressent et le patient ne comprend pas qu'elles récidivent. Il faut réexpliquer au patient qu'il n'y a pas de traitement curatif définitif mais que le traitement est suspensif des poussées. Une réapparition rapide de la maladie devra faire rechercher un arrêt brutal du traitement sans traitement d'entretien.
- « Le traitement est désagréable ». Cette remarque est fréquente de la part des hommes qui n'aiment pas utiliser des crèmes ou des pommades ou qui en arrêtent l'application. L'interrogatoire est alors primordial pour confirmer le non-suivi du traitement et orientera le médecin sur une autre prescription locale.
 - « Le patient a peur d'une éventuelle contamination de ses enfants. » Il faut lui expliquer que le psoriasis n'est pas une maladie contagieuse mais qu'il existe toutefois un facteur génétique prédisposant. Ses enfants ont donc un risque plus élevé de développer cette dermatose que ceux dont les parents n'ont pas été touchés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABEL E.A. — Selection of the right approach. Treatment Settings. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 823-830.
- ARNOLD W.P. — Tar. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 739-744.
- AUBIN F. — Rétinoïdes. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext, 1997, 194-197.
- BARRAUD A. — Méthotrexate. In: Thivolet J. Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 198-201.
- BEANI J.-C. — Photothérapie. In: Thivolet J. Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 186-190.
- BOURGAULT-VILLADA. — Ciclosporine. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 198-201.
- BOURRAIN J.L., HUMBERT P. — Dermocorticoïdes, D. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 179-186.
- CHOQUET-KASTYLEVSKY G. — Génétique. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 144-147.
- COLLET E., LAMBERT D. — Traitement local. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 175-78.
- CORVEST M. — L'association pour la lutte contre le psoriasis. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 30-32.
- DE JONG E.M.G.J. — The Course of Psoriasis. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 687-92.
- DE RIE M.A., BOS J.D. — Cyclosporine Immunotherapy. *Clin. Dermatol.* 1997, 15, 811-21.
- DEREURE O., WALLACH D., CHALLIER L., CASTANET J. — Définition, historique, étiologie. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 17-29.
- DUBERTRET L. — *Le psoriasis. Thérapeutique dermatologique*. Collection « Médecines-Sciences », Flammarion, Paris 1991, 501-510.
- FOGH K., KRAGBALLE K. — Topical treatment. Vitamin D₃ Analogues. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 705-713.
- FORTUNE D. G., RICHARDS H. L., PSY C *et al.* — What patients with psoriasis believe about their condition. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39, 196-201.
- GIROUD J.-P., MATTÉ G., MEYNIEL. — *Pharmacologie clinique bases de thérapeutiques*. Expansion Scientifique Française, 2^e édition, Paris, 1988, 1930-1931, 1954.
- GOLLNICK H.P.M., DÜMMER U. — Retinoids. *Clinics in Dermatology*, 1997, 15, 799-810.
- GUILHOU J.-J. — Stratégie thérapeutique dans le psoriasis. *Ann. Dermatol. Vénereol.*, 1996, 123, 276-279.
- GUILLHOU J.-J. — Psoriasis : aspects cliniques et diagnostic différentiel. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Éditions Techniques, Paris, 1992, 12 310 A10.
- HUGHES J., RUSTIN M. — Corticosteroids. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 715-721.
- JOLY P. — Traitement du psoriasis : les indications. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 213-218.
- JULLIEN D. — Traitements combinés. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext 1997, 210-212.
- LACOUR J.-P., BODEMER C., BÉCHEREL P.-A. *et al.* — Clinique. In: Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext, Paris, 1997, 35-101.
- LAUHARANTA J. — Photochemotherapy. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 769-80.

- LEBWOHL M., HECKER D., MARTINEZ J. *et al.* — Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 37, 93-95.
- LEBWOHL M., AST E., CALLEN J.P. *et al.* — Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38 (5 Pt1), 705-711.
- LEBWOHL M., BRENNEMAN D. L., GOFFE B.S. *et al.* — Tazarotène 0.1 % gel plus corticostéroïde cream in the treatment of plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39, 590-596.
- LEBWOHL M., ELLIS C., GOTTLIEB A. *et al.* — Cyclosporine consensus conference : with emphasis on the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38, 478-85.
- LEUNG DYM *et al.* — Evidence for a streptococcal supra-antigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2106-2112.
- LOWE N.J., CHIZHEVSKY V., GABRIEL H. — Photo (chemo) therapy : General Principles. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 745- 52.
- MAHRLE G. — Dithranol. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 723-37.
- MARKS R. — Tolérance du tazarotène, rétinoïde à usage local dans le traitement du psoriasis en plaques. *Les Nouv. Dermatol.*, 1998, (suppl. 1) S1-S52.
- MAYER P., MROWIETZ U., ARENBERGER P. *et al.* — W-3 Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis : results of a double-blind, randomized, placebo- controlled, multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38, 539-547.
- MROWIETZ U., CHRISTOPHERS E., ALTMAYER P. — Treatment of psoriasis with fumaric acid esters : results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 138 (3), 456-60.
- NEE T.S. — Phototherapy. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 753-777.
- ORTONNE J.-P. — Le traitement du psoriasis en Europe du Sud. Étude comparative. *Les Nouv. Dermatol.*, 1998, (suppl. 1) S1- S52.
- PARIER J., MAUGEE E., TSANAKAS P., BERTOLUS S., JEANMOUGIN M., VARROUD-VIAL C., VENUTOLO E., LHAFI M., BROISSIN M. — Le psoriasis. *Impact Médecin*, 1998, 3-22.
- ROENIGK H.H., AUERBACH R., MAIBACH H. *et al.* — Methotrexate in psoriasis : Consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39, 464-75.
- ROQUIER-CHARLES D. — Le psoriasis. *Actualités Pharmaceutiques*, 1998, 368,32-40.
- SAID S., JEFFES E.W.B., WEINSTEIN G. — Methotrexate. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 781-97.
- SCHENCKERY J. — Le psoriasis. Quels conseils donner aux patients. *Le Moniteur Hospitalier*, 1999, 2289 (II), 15-15.
- TAGAMI H. — Triggering Factors. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 677-685.
- TSANKOV N., KAZANDJIEVA J., DRENOVSKA K. — Drugs in Exacerbation and Provocation of Psoriasis. *Clin. Dermatol.*, 1998, 16, 333-51.
- VAN DE KERKHOFF P.C. — An update on vitamin D₃ analogues in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1998, 11 (1), 2-10.
- VAN STEENSEL M.A.M., STEIJLEN P.M. — Constitution and Elicitation. Genetics of Psoriasis. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 669- 675.
- WOLKENSTEIN P. — Médicaments aggravants du psoriasis. In : Thivolet J., Nicolas J.-F., *Psoriasis. De la clinique à la thérapeutique*. John Libbey Eurotext, 1997, 186-190.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1226
Physiopathologie	1226
Phase folliculaire	1226
Phase ovulatoire	1226
Phase lutéale	1226
Médicaments utilisés	1226
Contraceptifs oraux	1228
Mécanisme d'action	1229
Pharmacocinétique	1229
Stratégie thérapeutique	1230
Optimisation posologique	1230
Prévention de l'iatropathologie	1230
Prévention des risques majeurs	1230
Prévention et traitement des effets indésirables	1231
Conseils à la patiente	1232
Prise de COC chez les patientes avec maladies chroniques	1233
Progestatif seul	1234
Progestatif seul en comprimé (minipilule)	1234
Mécanisme d'action	1234
Indications	1234
Posologie	1235
Prévention de l'iatropathologie	1235
Progestatif seul par voie intramusculaire	1235
Mécanisme d'action	1235
Indications	1235
Posologie	1235
Prévention de l'iatropathologie	1235
Implants de lévonorgestrel (Norplant)	1236
Mécanisme d'action	1236
Indications	1236
Posologie	1236
Prévention de l'iatropathologie	1236
Dispositif intra-utérin de lévonorgestrel (Mirena)	1237
Timbre contraceptif transdermique	1237
Mécanisme d'action	1237
Indications	1237
Posologie	1237
Décollement du timbre	1237
Oubli de l'application ou du remplacement du timbre	1237
Prévention de l'iatropathologie	1238
Anneau vaginal contraceptif	1238
Mécanisme d'action	1238
Indications	1238
Posologie	1238
Prévention de l'iatropathologie	1238
Contraceptif d'urgence (pilule du lendemain) ..	1239
CE QU'IL FAUT RETENIR	1240
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1240
Références bibliographiques	1241

60

Traitement contraceptif

Ema Ferreira

B. Pharm., M. Sc.,

Pharm.D. Pharmacien en obstétrique-gynécologie;

professeur agrégé de clinique,

Chaire pharmaceutique famille Louis-Boivin,

CHU Sainte-Justine/université de Montréal,

Québec, Canada

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

Le cycle menstruel est régi par un système de rétroaction biologique qui comprend l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires et l'endomètre (figure 60.1).

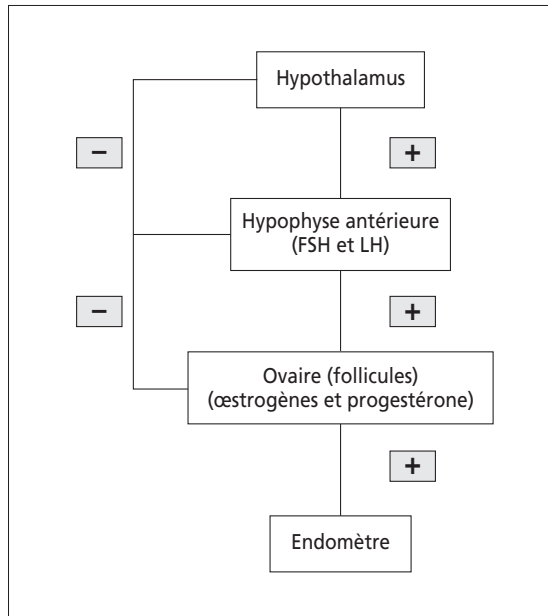


Figure 60.1. **Rétroaction biologique des hormones féminelles.**

En prenant les ovaires comme référence, le cycle menstruel peut être divisé en trois phases : folliculaire, ovulatoire et lutéale.

Phase folliculaire

La phase folliculaire commence durant le flot menstruel lorsque les taux de FSH sont élevés. Cette phase se termine normalement par l'ovulation d'un seul follicule (follicule dominant).

Ce follicule devient dominant sous l'action de la FSH et doit continuer à être stimulé par ce facteur pour prévenir sa dégradation. Le follicule se développe, acquiert plus de récepteurs de LH/FSH à sa surface et devient apte à produire de l'œstradiol, de la progestérone et des androgènes. L'œstradiol produit permet d'arrêter le flot menstruel, d'épaissir les couches de l'endomètre, d'augmenter le volume utérin et de rendre le mucus cervical plus fluide. L'œstradiol a aussi une activité de rétroaction négative sur la libération de FSH par l'hypothalamus/hypophyse ce qui diminue le développement des autres follicules. À une

concentration critique d'œstradiol, la GnRH est stimulée et un pic de FSH/LH est libéré pour déclencher l'ovulation du follicule dominant. La LH stimule également la production de progestérone par le follicule (12 à 24 heures avant l'ovulation). L'administration exogène de progestérone (comme dans les contraceptifs), si elle est entreprise avant la concentration critique d'œstradiol, peut inhiber le pic de LH.

Phase ovulatoire

L'ovulation dépend des niveaux adéquats de gonadotrophines (LH/FSH) et de la présence d'un follicule suffisamment mature pour répondre au stimulus. L'ovulation se produit environ 10 à 12 heures après le pic de LH et 24 à 36 heures après la concentration critique d'œstradiol. Le pic de LH est le meilleur indicateur de la rupture du follicule et de l'ovulation imminente. Dès que le follicule se rompt et que l'ovule est libéré, les niveaux d'œstradiol diminuent de façon importante.

Phase lutéale

Après la rupture du follicule et la libération de l'ovule, les cellules folliculaires deviennent le corps jaune qui produit des androgènes, œstrogènes et de la progestérone. La progestérone, hormone principale durant la phase lutéale, inhibe la production d'œstrogènes et la libération de gonadotrophines. Cette rétroaction négative prévient la formation de nouveaux follicules durant la phase lutéale. La progestérone stimule également les glandes de l'endomètre afin de les préparer à la nidation et épaissit le mucus cervical.

S'il n'y a pas de fertilisation, le corps jaune dégénère, la concentration de progestérone diminue, les couches de l'endomètre commencent à se défaire et un autre cycle menstruel recommence.

Plusieurs méthodes de contraception sont utilisées pour contrôler les naissances ; le tableau 60.1 cite ces méthodes et leur efficacité (*Lettre médicale* 1995 ; Kaunitz, 1995). La contraception hormonale est la méthode contraceptive temporaire la plus efficace (*Lettre médicale*, 1995 ; Rowe, 1998). Les contraceptifs hormonaux agissent en bloquant la libération de FSH-RF (*Follicle Stimulating Hormone-Releasing Factor*) et des gonadotrophines (FSH et LH), comme l'illustre la figure 60.1.

MÉDICAMENTS UTILISÉS

Les contraceptifs hormonaux peuvent être divisés, de façon générale, en contraceptifs oraux combinés (COC), progestatif oral (minipilule) (COP), progestatif intramusculaire (à longue action) (CPI), implants de lévonorgestrel, système intra-utérin de lévonorgestrel, anneau vaginal et timbre contraceptif.

Voir tableau 60.1.

Tableau 60.1. Comparaison des mesures contraceptives.

Méthodes	Modes d'action	Taux d'échec		Effets indésirables et/ou désavantages	Avantages
		Régulier	Optimal		
Aucune		85 %			
Abstinence périodique	Pas de coït pendant les jours fertiles	20 %			
Spermicide	Inactivation du sperme	21 %	6 %	Irritation vaginale	Protection contre les MST
Cape cervicale + spermicide	Barrière mécanique ; inactivation du sperme	18 %	11,5 %	Irritation cervicale, difficile à placer, anomalies du frottis de Pap	Protection contre les MST
Diaphragme + spermicide	Barrière mécanique ; inactivation du sperme	18 %	6 %	Irritation cervicale, ↑ des infections urinaires	Protection contre les MST
Préservatif Condom masculin	Barrière mécanique	12 %	3 %	Réactions allergiques, difficulté d'insertion, acceptabilité faible	Protection contre les MST
Préservatif Condom féminin	Barrière mécanique	21 %	5 %	Réactions allergiques, difficulté d'insertion, acceptabilité faible	Protection contre les MST
CO combinés	Suppression de l'ovulation, modification du mucus cervical et de l'endomètre	3 %	0,1 %	Rare thromboembolie et ictus, infarctus du myocarde chez fumeuses > 35 ans, nausées, céphalées, dépression	Protection contre les cancers ovariens et de l'endomètre, les maladies inflammatoires pelviennes, les maladies fibrokystiques du sein, les kystes ovariens, l'anémie ferriprive
Progestatifs oraux	Modification du mucus cervical et de l'endomètre		0,5 %	Saignement imprévisible irrégulier Taux d'échec régulier 3-6 %	Protection contre les maladies inflammatoires pelviennes, anémie ferriprive
Stérilet (T) Progestérone	Inhibition de la migration du sperme, de la fertilisation et du transport de l'ovule	2 %	1,5 %	↑ grossesses ectopiques, perforation utérine	Diminution des pertes de sang et des dysménorrhées
Stérilet cuivre	Inhibition de la migration du sperme, de la fertilisation et du transport de l'ovule	0,8 %	0,6 %	↑ grossesses ectopiques, perforation utérine, perte de sang menstruelle	Peut être laissé en place pendant 10 ans
Médorogestérone intramusculaire	Suppression de l'ovulation, modification du mucus cervical et de l'endomètre	0,3 %	0,3 %	Règles irrégulières, céphalées, prise de poids, acné	Efficace pendant 3 mois
Implants	Modification du mucus cervical et de l'endomètre	0,09 %	0,09 %	Règles irrégulières, céphalées, prise de poids, acné	Facilité d'emploi, réversibilité, efficace pendant 5 ans
Système intra-utérin de lévonorgestrel	Modification du mucus cervical et de l'endomètre	0,2 %	0,2 %	Ménorragies durant les premiers mois d'usage, aménorrhée	Efficace durant 5 ans
Anneau vaginal	Suppression de l'ovulation, modification du mucus cervical et de l'endomètre	8 %	0,3 %	Vaginites	Insertion d'un anneau pendant 3 semaines
Timbre contraceptif	Suppression de l'ovulation, modification du mucus cervical et de l'endomètre	8 %	0,3 %	Irritation au site d'application	Application d'un timbre à toutes les semaines pendant 3 semaines

Source : Organisation mondiale de la santé, 2004.

CONTRACEPTIFS ORAUX

Les CO sont une association d'un œstrogène synthétique (éthinyloestradiol ou mestranol) avec un des progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone (Baird, 1993). Les contraceptifs oraux combinés peuvent être divisés en CO monophasiques (chaque comprimé contient une quantité

fixe d'œstrogène et de progestatif), CO biphasiques (chaque comprimé contient une quantité fixe d'œstrogène et le progestatif augmente lors de la deuxième partie du cycle) ou CO triphasiques (l'œstrogène peut être fixe ou variable et le progestatif augmente tous les 7 jours du cycle). Les biphasiques et les triphasiques ont été commercialisés dans le but de mimer les concentrations d'hormones d'un cycle menstruel normal et de diminuer les quantités de stéroïdes données aux femmes (Baird, 1993).

Tableau 60.2. Contraceptifs oraux combinés disponibles sur le marché (France et Canada).

Spécialités	Fabricants	Œstrogènes	µg/CO	Progestatifs	µg/CO	Pays
<i>Monophasiques et minidosés</i>						
<i>Cycléane 20</i>	Searle	EE	20	désogestrel	150	France
<i>Mercilon</i>	Organon	EE	20	désogestrel	150	France
<i>Minestrin 1/20</i>	Parke-Davis	EE	20	AN	1 000	Canada
<i>Alesse</i>	Wyeth-Ayerst	EE	20	LN	100	Canada
<i>Harmonet enrobé</i>	Wyeth France	EE	20	gestodène	75	France
<i>Méliane</i>	Scherring	EE	20	gestodène	75	France
<i>Min-Ovral</i>	Wyeth-Ayerst	EE	30	LN	150	Canada
<i>Minidril</i>	Wyeth France	EE	30	LN	150	France
<i>Loestrin 1,5/30</i>	Parke-Davis	EE	30	AN	1 500	Canada
<i>Demulen 30</i>	Searle	EE	30	DE	2 000	Canada
<i>Cycléane 30</i>	Searle	EE	30	désogestrel	150	France
<i>Ortho-Cept</i>	Janssen-Ortho	EE	30	désogestrel	150	Canada
<i>Marvelon</i>	Organon	EE	30	désogestrel	150	Canada
<i>Varnoline</i>	Organon	EE	30	désogestrel	150	France
<i>Minulet enrobé</i>	Wyeth France	EE	30	gestodène	75	France
<i>Moneva</i>	Scherring	EE	30	gestodène	75	France
<i>Cilest</i>	Janssen-Cilag	EE	35	norgestimate	250	France
<i>Effiprev</i>	Effik	EE	35	norgestimate	250	France
<i>Ortho Novum</i>	Janssen-Cilag	EE	35	NE	1 000	France
<i>Ortho 1/35</i>	Janssen-Ortho	EE	35	NE	1 000	Canada
<i>Ortho 0,5/35</i>	Janssen-Ortho	EE	35	NE	500	Canada
<i>Brévicon 1/35</i>	Syntex	EE	35	NE	1 000	Canada
<i>Brévicon 0,5/35</i>	Syntex	EE	35	NE	500	Canada
<i>Melodia</i>	Schering	EE	60	gestodène	150	France
<i>Minesse</i>	Wyeth Lederlé	EE	60	gestodène	150	France
<i>Yasmin</i>	Berlex	EE	30	drospérinone	3 000	Canada
<i>Diane-35</i>	Berlex	EE	35	cyprotérone	2 000	Canada
<i>Biphasiques</i>						
<i>Adépal enrobé</i>	Wyeth France	EE	30 (7)*-40 (14)*	LN	150 (7)*-200 (14)*	France
<i>Miniphase enrobé</i>	Scherring		30 (11)-40 (10)*	NE	1 000 (11)* 2 000 (10)*	France

Tableau 60.2. Contraceptifs oraux combinés disponibles sur le marché (France et Canada). (Suite)

Spécialités	Fabricants	Œstrogènes	µg/CO	Progestatifs	µg/CO	Pays
Biphasiques (suite)						
<i>Synphasic</i>	Syntex	EE	35	NE	500 (7)*-1 000 (9)* 500 (5)*	Canada
<i>Ortho 10/11</i>	Janssen-Ortho	EE	35	NE	500 (10)*-1 000 (11)*	Canada
Triphasiques						
<i>Ortho 7/7/7</i>	Janssen-Ortho	EE	35	NE	500 (7)*-750 (7)* 1 000 (7)*	Canada
<i>Triella</i>	Janssen-Cilag	EE	35	NE	500 (7)*- 750 (7)* 1 000 (7)	France
<i>Phaeva</i>	Scherring	EE	30 (6)*-40 (5)* 30 (10)*	gestodène	50 (6)*-70 (5)* 100 (10)*	France
<i>Tri-Minulet</i>	Wyeth	EE	30 (6)*-40 (5)* 30 (10)*	gestodène	50 (6)*-70 (5)* 100 (10)*	France
<i>Triphasil</i>	Wyeth-Ayerst	EE	30 (6)*-40 (5)* 30 (10)*	LN	50 (6)*-75 (5)* 125 (10)*	Canada
<i>Triquilar</i>	Berlex	EE	30 (6)*-40 (5)* 30 (10)*	LN	50 (6)*-75 (5)* 125 (10)*	Canada
<i>Trinordiol</i>	Wyeth	EE	30 (6)*-40 (5)* 30 (10)*	LN	50 (6)*-75 (5)* 125 (10)*	France
<i>Tri-Cyclen</i>	Janssen-Ortho	EE	35	norgestimate	180 (7)*-215 (7)* 250 (7)*	Canada
<i>Tri-Cyclen LO</i>	Janssen-Ortho	EE	25	norgestimate	180 (7)*-215 (7)* 250 (7)*	Canada
Normodosés (> 35 µg/CO)						
<i>Ovral</i>	Wyeth-Ayerst	EE	50	LN	250	Canada
<i>Norlestrin 1/50</i>	Parke-Davis	EE	50	AN	1 000	Canada
<i>Demulen 50</i>	Searle	EE	50	DE	2 000	Canada
<i>Ortho-Novum 1/50</i>	Janssen-Ortho	mestranol	50	NE	1 000	Canada
<i>Norinyl 1/50</i>	Syntex	mestranol	50	NE	1 000	Canada
<i>Stédiril enrobé</i>	Wyeth	EE	50	NG	500	France

* Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de jours à cette concentration.

EE : éthinylœstradiol. AN : acétate de noréthindrone. LN : lévonorgestrel. DE : diacétate d'éthynodiol. NE : noréthindrone ou noréthistérone.

NG : norgestriénone.

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action principal des contraceptifs oraux combinés (COC) est l'inhibition de l'ovulation *via* la rétroaction négative sur la sécrétion de gonadotrophines au niveau de l'hypophyse.

Les autres mécanismes additionnels sont l'interférence avec :

- 1) le transport de l'ovule ;
- 2) le développement endométrial ;
- 3) l'épaisseur du mucus du col de l'utérus (Baird, 1993 ; Black, 2004).

Les COC sont très efficaces, le taux de grossesses étant d'environ 0,1 à 3,0 par 100 femmes-années d'utilisation (Baird, 1993 ; Speroff, 2001). La différence d'efficacité est attribuée à l'observance au traitement, aux interactions médicamenteuses et à la variabilité individuelle (Rowe, 1998). Aucun contraceptif oral ne s'est avéré supérieur à un autre.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le mestranol doit être premièrement métabolisé en éthinylœstradiol pour se lier aux récepteurs œstrogéniques.

Le métabolisme de l'éthinylœstradiol (EE) montre une importante variabilité interindividuelle, ce qui explique que certaines patientes aient des effets indésirables et d'autres non avec la même dose de COC. La biodisponibilité des progestatifs varie entre 65-100 % (Fotherby 1996). Le norgestimate est métabolisé en lévonorgestrel et son activité est principalement due à ce dernier. La médroxyprogestérone est administrée par voie IM puisque sa biodisponibilité orale est inférieure à 15 % (Fotherby, 1996). Les formes non orales de contraceptifs permettent d'éviter le premier passage hépatique et de réduire ainsi les doses nécessaires et les effets indésirables métaboliques (Baird, 1993).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les COC sont indiqués chez toute femme désirant un moyen contraceptif fiable et n'ayant pas de contre-indication à leur utilisation (tableau 60.3). Aucun COC ne s'est montré plus efficace qu'un autre (Shoupe 1994). Il est recommandé de commencer avec un COC microdosé (< 35 µg d'œstrogène) car l'efficacité est la même que les normodosés avec moins d'effets indésirables.

L'éthinylœstradiol et le mestranol sont les deux œstrogènes utilisés dans les COC puisque l'œstradiol, œstrogène naturel, est dégradé lorsqu'il est donné par voie orale (Fotherby, 1996). Tous les progestatifs sont des dérivés de la 19-nortestostérone. Tous les cliniciens ont accès à des tableaux présentant l'activité biologique des COC. Bien que ces tableaux soient les seuls guides dont on dispose pour choisir un COC pour une patiente, il est important de se rappeler que les effets androgéniques, œstrogéniques et progestatifs proviennent d'études effectuées chez les animaux. Puisque plusieurs facteurs dont le dosage, la biodisponibilité, les récepteurs utérins et la variabilité individuelle affectent l'effet des contraceptifs, il est très difficile d'extrapoler les données animales aux patientes. Le clinicien doit interpréter les différences au niveau œstrogénique, progestatif et androgénique avec son jugement clinique et la réponse de la patiente.

Les pharmaciens ont un rôle très important à jouer dans le conseil de la contraception.

Optimisation posologique

Les contraceptifs oraux doivent être commencés dans les 5 premiers jours suivant les menstruations afin de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte. Généralement, les patientes prennent le premier comprimé lors du premier jour des menstruations ou lors du premier dimanche suivant les menstruations. Les COC sont pris pendant 21 jours par cycle avec une semaine de repos; semaine durant laquelle il y a des saignements menstruels (qui débutent 2 à 3 jours après l'arrêt des comprimés). La voie d'administration est orale. Toutefois, il existe des études utilisant la voie vaginale avec succès et moins d'effets indésirables (Black, 2004).

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

Tableau 60.3. Contre-indications absolues à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (d'après Black, 2004).

< 6 semaines après un accouchement, si la patiente allaite
Hypertension (systolique 160 mmHg ou diastolique 100 mmHg)
Antécédents de thromboembolie veineuse
Cardiopathie ischémique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral
Cardiopathie valvulaire compliquée (hypertension pulmonaire, fibrillation auriculaire, antécédents d'endocardite infectieuse subaiguë)
Migraine accompagnée de symptômes neurologiques en foyer
Cancer du sein connu ou suspecté (en cours)
Diabète accompagné de rétinopathie/néphropathie/neuropathie
Cirrhose grave
Tabagisme chez les femmes âgées de plus de 35 ans (15 cigarettes/jour)
Tumeur hépatique (adénome ou hépatome)

► Interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses pouvant altérer l'efficacité des COC se produisent chez un faible pourcentage de patientes (< 5 %) (Fotherby, 1990). Plusieurs classes de médicaments peuvent réduire l'efficacité des COC, notamment les antibiotiques et les anticonvulsivants. Les interactions peuvent se produire à plusieurs niveaux dont la réduction de l'absorption des COC (antibiotiques, laxatifs ou médicaments augmentant la motilité intestinale) et l'augmentation de leur métabolisme hépatique (inducteurs enzymatiques) (Fotherby, 1990). Le tableau 60.4 présente les interactions principales avec les COC. L'importance clinique de ces interactions demeure irrésolue mais il est prudent de recommander une méthode de contraception « barrière » (préservatif ou *condom*; diaphragme) pendant la prise d'un traitement avec des antibiotiques et pendant les 7 jours suivant la fin du traitement. La tétracycline à faible dose pour prévenir l'acné ne serait pas suffisante pour affecter l'efficacité des COC.

Tableau 60.4. Interactions médicamenteuses avec les contraceptifs oraux combinés.

Médicaments qui affectent l'efficacité des COC	griséofluvine, carbamazépine, rifampine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, éthosuximide
Médicaments dont l'action peut être diminuée par la prise de COC	corticostéroïdes, théophylline, alprazolam, chlorthalidopside, diazépam, nitrazépam, triazolam, cyclosporine (ciclosporine)
Médicaments dont l'action peut être augmentée par la prise de COC	imipramine

Prévention et traitement des effets indésirables

Les effets indésirables des COC peuvent être reliés à l'activité œstrogénique, progestative et androgénique. Le tableau 60.5 résume ces effets indésirables.

Tableau 60.5. Effets indésirables des contraceptifs oraux.

Reliés à l'activité œstrogénique	Reliés à l'activité progestative et androgénique
Nausées	Augmentation de l'appétit, gain pondéral
Mastalgie	Dépression, fatigue, léthargie
Rétention liquidienne, gain pondéral	Acné, peau grasse
Adénomes hépato-cellulaires	Hirsutisme
Télangectasie	Mastalgie
Thromboembolisme	Hypertension
Hypertension	Effet diabétogène
Céphalées	Diminution de la libido
	Altération du bilan lipidique
	Céphalées

► Tachetures

Les tachetures (microrragies) sont fréquentes chez les patientes prenant des COC, surtout pendant les premiers mois d'utilisation. Ces tachetures ne constituent pas un signe d'inefficacité de l'anovulant et ne présentent aucun risque pour la patiente. Il n'y a pas de COC qui produise moins de tachetures. Toutefois, il a été rapporté que les COC contenant du lévonorgestrel produisent moins de tachetures que ceux contenant du noréthindrone (Schilling, 1989). On recommande d'essayer un COC pendant trois mois avant de changer de type de COC. Après le troisième mois d'utilisation, une autre cause de saignement doit être recherchée. L'oubli ou la prise irrégulière de comprimés, les interactions médicamenteuses, l'infection à *Chlamydia trachomatis*, l'infection pelvienne, le tabagisme et la diarrhée sont parmi les causes possibles. Si aucune cause n'est identifiée, on peut alors changer de sorte de contraceptif oral. Il existe plusieurs options pour le traitement des tachetures. Certains cliniciens choisissent de changer le type de COC alors que d'autres préfèrent ajouter des œstrogènes au début du cycle, par exemple œstrogènes conjugués à raison de 0,625 mg par jour pendant 7 à 21 jours ; la prise de 2 comprimés de contraceptifs oraux ou de contraceptifs contenant 50 µg d'éthinylœstradiol n'est pas recommandée. Enfin, l'ajout de progestatifs pour traiter les saignements en fin de cycle est généralement moins efficace que l'ajout d'œstrogènes (Bérubé, 2 000).

► Aménorrhée

L'aménorrhée peut se produire chez environ 5 % des utilisatrices de COC. La première étape dans l'approche de l'aménorrhée est de s'assurer que la patiente n'est pas

enceinte. S'il n'y a pas de grossesse, il faut rassurer la patiente et lui dire que l'aménorrhée est un effet indésirable des COC plutôt qu'un problème médical. Si la patiente juge que cet effet indésirable est inacceptable, l'ajout d'œstrogènes (0,625-1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou 20 µg d'éthinylœstradiol) pendant les 10-21 premiers jours du cycle, pendant un cycle, est souvent efficace et parfois préférable au changement de COC.

► Nausées

Les nausées sont fréquentes dans les premiers mois d'utilisation des COC. La prise des COC avec un repas ou le soir au coucher permet souvent d'atténuer les nausées. Si elles persistent malgré ces mesures, un anovulant contenant moins d'œstrogènes peut être choisi. Chez les patientes qui utilisent les COC depuis plus de trois mois, il est important d'exclure la grossesse lorsque les nausées persistent. Une étude a aussi démontré que les COC peuvent être administrés par voie vaginale (deux comprimés par dose) avec une bonne efficacité contraceptive et moins de nausées (Black, 2004).

► Mastalgie et galactorrhée

Les mastalgies peuvent être diminuées en réduisant l'apport en caféine (café, cola, thé) et par l'abandon de la cigarette. Les COC à faible dose en œstrogènes peuvent aussi être essayés (*Alesse*, par exemple). Il peut être indiqué de mesurer les concentrations de prolactine en présence de galactorrhée pour exclure un prolactinome.

► Acné et chloasma

En général, les COC réduisent l'acné chez leurs utilisatrices. Certains COC sont maintenant indiqués dans les traitements de l'acné (norgestimate/EE) (Redmond, 1997). Cependant, si l'acné s'exacerbe avec la prise de COC, il peut être tenté d'utiliser un COC contenant un progestatif avec une activité androgénique plus faible. Le *Diane-35* (éthinylœstradiol/cyprotérone) constitue également un choix thérapeutique intéressant chez les patients souffrant d'acné (Bérubé, 2 000). Le chloasma (ou hyperpigmentation de la peau) peut apparaître avec l'utilisation des COC et peut être permanent. Il est recommandé d'appliquer un écran solaire et de porter un chapeau lors de l'exposition au soleil afin de diminuer le chloasma. Le fait de changer de COC ne permet pas de régler le problème et une consultation chez un dermatologue peut être appropriée.

► Gain pondéral

Le gain pondéral est minimal avec les préparations de COC à faible dose en œstrogènes. Toutefois, une augmentation d'appétit peut se produire durant les premiers mois d'utilisation et les patientes doivent en être averties.

► Grossesse

La grossesse peut survenir durant la prise d'anovulants. Si cela arrive, la patiente doit arrêter ses COC immédiatement et être informée qu'il n'y a pas d'association entre la prise de COC et des malformations congénitales (Speroff, 1996).

► Céphalées

La prise de COC peut être associée à une augmentation ou une diminution des céphalées chez les utilisatrices. Les céphalées *de novo* doivent être prises au sérieux et être rapportées à un médecin.

Les céphalées associées à la prise de COC peuvent diminuer avec un COC contenant mois d'œstrogènes ou n'en contenant pas. Si les céphalées se produisent durant la période d'arrêt, la prise continue de COC peut être essayée.

CONSEILS À LA PATIENTE

► Prise adéquate des contraceptifs

Les COC doivent être commencés lors des 5 premiers jours suivant le début des menstruations. Si les COC sont commencés après ces 5 jours, une méthode de contraception additionnelle (préservatif ou *condom*; diaphragme) doit être utilisée pendant 7 jours. Les patientes doivent prendre les comprimés à la même heure chaque jour pour en assurer l'efficacité. La prise au coucher pourrait être associée avec une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables (Hardman, 2005).

► Oubli de doses

Une des questions qui survient le plus fréquemment durant la prise d'anovulants concerne les mesures à prendre lors de l'oubli d'une ou plusieurs pilules. Le tableau 60.6 illustre la marche à suivre lors d'un oubli. L'oubli de pilules au début ou à la fin d'un cycle accroît la période d'arrêt et augmente les risques d'ovulation et de

conception. Il est moins probable que l'oubli de comprimés pendant les 2^e et 3^e semaines du cycle accroisse le risque d'ovulation (si l'intervalle sans hormones ne dépasse pas 7 jours) (Black, 2004). Toutefois, l'oubli de 2 comprimés ou plus d'anovulants est une indication pour la contraception orale d'urgence si une relation sexuelle non protégée a eu lieu pendant l'oubli.

► Utilisation continue de contraceptifs oraux combinés

Dans certains cas, les COC peuvent être pris de façon continue (sans période de retrait). Cette approche est utile dans certaines situations tels l'aménorrhée de commodité (vacances, lune de miel, athlètes, etc.), l'endométriose, les troubles de la coagulation entraînant des saignements importants, les dysménorrhées graves, les migraines de retrait, les interactions médicamenteuses, etc. L'utilisation continue de COC n'est pas dangereuse en soi. Normalement, les comprimés sont pris de façon continue avec une période d'arrêt de 5 à 7 jours tous les 3 à 4 mois car les taches deviennent plus fréquentes après cette période. Les COC monophasiques sont préférés lors de la prise continue car l'incidence de taches est moindre qu'avec les COC multiphasiques. L'anneau vaginal et le timbre transdermique peuvent également être utilisés en continu.

► Bénéfices des contraceptifs oraux combinés

Outre une contraception efficace, les COC apportent quelques bénéfices qu'il est important de mentionner aux patientes (tableau 60.7) afin d'améliorer de façon significative l'observance au traitement.

Tableau 60.6. Démarche à suivre lors de l'omission de contraceptif oral combiné.

Omission d'une pilule	Prendre la pilule manquante aussitôt que possible Recommencer le schéma posologique habituel	
Omission de deux pilules	Durant les 1^{re} et 2^e semaines	
	Prendre deux pilules le jour où vous constatez votre oubli + 2 pilules le lendemain; ensuite recommencer comme auparavant à une pilule par jour Utiliser une méthode de contraception additionnelle (<i>condom</i> , diaphragme) pendant les 7 jours suivant l'oubli	
	Durant la 3^e semaine	
	Début au jour 1* Commencer un nouveau distributeur Utiliser une méthode de contraception additionnelle (préservatif ou <i>condom</i> ; diaphragme) pendant les 7 jours suivant l'oubli	Début le dimanche Continuer à prendre une pilule par jour jusqu'au premier dimanche, ensuite commencer un nouveau distributeur Utilisez une méthode de contraception (préservatif ou <i>condom</i> ; diaphragme) pendant les 7 jours suivant l'oubli
Omission de plus de deux pilules	Début au jour 1* Recommencer un nouveau distributeur le même jour Utiliser une méthode de contraception additionnelle (<i>condom</i> , diaphragme) pendant 7 jours suivant l'oubli	Début le dimanche Continuer à prendre une pilule par jour jusqu'au premier dimanche Recommencer un nouveau distributeur Utiliser une méthode de contraception additionnelle (<i>condom</i> , diaphragme) pendant les 7 jours suivant l'oubli

* Jour autre que le dimanche.

Tableau 60.7. Bénéfices non contraceptifs des contraceptifs oraux combinés.

Diminution des grossesses ectopiques et des avortements
Moins de dysménorrhée et d'anémie ferriprive
Réduction de l'acné
Moins de salpingite aiguë
50 % de réduction du cancer de l'ovaire
67 % de réduction du cancer de l'endomètre
Moins de kystes ovariens

► Chirurgie élective

Lorsqu'une patiente doit subir une chirurgie élective, plusieurs cliniciens recommandent de cesser les COC un mois avant la chirurgie afin de réduire les risques de thromboembolisme postopératoire tout en utilisant une autre méthode de contraception fiable (Hardman, 2004).

► Cigarette

Toutes les femmes devraient être encouragées à cesser de fumer. Les risques de maladies cardio-vasculaires sont augmentés chez toutes les femmes qui fument. En effet, la cigarette augmente les risques et les COC accroissent les effets néfastes de la cigarette. Les femmes qui utilisent des timbres ou des gommes de nicotine ont un risque équivalent à celles qui fument. Les femmes qui fument ont également plus de saignements durant le cycle.

► Adolescentes

Il n'y a pas d'âge limite inférieur pour la prise de COC. Les problèmes médicaux et sociaux d'une grossesse non planifiée dépassent souvent les risques de la prise d'anovulants. Le problème majeur chez les adolescentes est l'observance du traitement. En effet, des études rapportent que 50 % des adolescentes cessent leur anovulant dans les 3 premiers mois de traitement (Wiemann, 1996). Il est donc très important de conseiller les adolescentes sur la prise des COC, leurs effets indésirables, leurs bénéfices et l'importance de l'observance du traitement. Un autre contraceptif hormonal tel que les injections de progestatif ou les implants de lévonorgestrel peuvent être des options intéressantes pour les adolescentes.

► Femmes âgées de plus de 35 ans

Les femmes en bonne santé et non fumeuses peuvent prendre les COC jusqu'à la ménopause. Chez les femmes qui fument, la cessation du tabagisme est fortement recommandée afin de prévenir les complications cardio-vasculaires.

► Post-partum et allaitement

Les femmes qui n'allaitent pas peuvent commencer les COC à partir de 3 à 4 semaines après l'accouchement afin de diminuer les risques de thromboembolie. Chez les femmes qui allaitent, il a été rapporté que les COC peuvent diminuer la quantité et la qualité du lait. Toutefois, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les bébés des mères qui prennent des COC durant l'allaitement. Si requis, les COC doivent être commencés après que l'allaitement ait

été bien établi (environ 6 semaines *post-partum*). Chez une femme dont la production de lait est faible, il peut être souhaitable d'utiliser des COC contenant seulement un progestatif (minipilule ou CPI). Certains cliniciens ne prescrivent pas les COC avant la 6^e semaine *post-partum* car les risques de thromboembolisme sont augmentés avant cette période. Les injections dépôt de progestatifs peuvent également être débutées immédiatement après l'accouchement.

Prise de COC chez les patientes avec maladies chroniques

Maladies cardiovasculaires ou thrombotiques. — Chez les femmes qui ont un historique familial de maladie athérosclérotique précoce, il est recommandé de faire un bilan lipidique avant de commencer les CO. Un historique familial de maladie thromboembolique idiopathique doit faire entreprendre un dépistage pour un déficit en antithrombine III, protéine C et S, présence de facteur V de Leiden et anticoagulant, de lupus.

Hypertension. — Les femmes souffrant d'hypertension artérielle sans autre problème médical et contrôlée par des médicaments, peuvent opter pour l'utilisation de COC (Parker Jones, 1994). Toutefois, si l'hypertension est non contrôlée, il est préférable d'éviter les COC.

Hyperlipémie. — Les COC contenant les progestatifs de troisième génération (norgestimate et désogestrel) pourraient selon une étude récente améliorer le profil lipidique (HDL et LDL-cholestérol). Selon une étude épidémiologique, le risque d'infarctus serait diminué chez les utilisatrices de COC contenant des progestatifs de troisième génération par rapport à ceux contenant des progestatifs de seconde génération (Hardman, 2005). Les COC sont relativement contre-indiqués chez les patientes souffrant d'hypertriglycéridémie (triglycérides > 3,0 mmol/L) (Parker Jones, 1994).

Diabète sucré. — Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des COC chez les femmes souffrant de diabète de type 1 ou 2 (Skouby, 1986).

Anémie falciforme. — Les femmes présentant une anémie falciforme auraient un risque plus élevé de thrombose ; toutefois ce risque reste théorique.

Épilepsie. — Les femmes épileptiques peuvent utiliser les CO sans problème. Cependant, plusieurs traitements antiepileptiques peuvent réduire leur efficacité. L'utilisation de CO contenant plus de 35 µg d'éthinylœstradiol peut être nécessaire. Il est important d'utiliser une méthode de contraception efficace étant donné que les anticonvulsivants peuvent avoir des effets tératogènes.

Obésité. — Il n'y a pas de justification à contre-indiquer les COC chez les femmes obèses.

Problèmes hépatiques. — La cirrhose ou des antécédents d'hépatite ne sont pas des contre-indications à l'utilisation des COC. Les COC ne doivent pas être utilisés chez les femmes qui souffrent de maladie hépatique active

ou ayant des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes. Une fois que les enzymes hépatiques retournent à la normale, les COC peuvent à nouveau être administrés.

Migraines. — Certaines femmes rapportent une amélioration de leur migraine suite à l'utilisation des COC. D'autres femmes ont des migraines de retrait lors de la semaine sans prise de COC. En omettant la semaine de retrait, on peut corriger ce problème. Les migraines sont associées à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Ce risque est encore plus augmenté en présence d'hypertension, d'aura, de symptômes neurologiques, de cigarette et d'utilisation de COC. Même si le risque d'AVC ischémique est faible, il est recommandé d'éviter les COC chez les femmes présentant une migraine avec aura (Black, 2004).

Maladies inflammatoires de l'intestin. — Lors de diarrhée active associée à des maladies inflammatoires de l'intestin, les COC peuvent ne pas être complètement absorbés. Une méthode contraceptive additionnelle (préservatif *condom*, diaphragme) doit être utilisée lors de ces périodes.

Désordres de la coagulation. — Les femmes souffrant de désordres de la coagulation peuvent prendre des COC.

Lupus. — Les COC contenant des œstrogènes ne sont pas recommandés chez les femmes lupiques car ils peuvent exacerber les complications vasculaires de cette pathologie (Jungers, 1982). Toutefois, deux études récentes indiquent que les COC pourraient être utilisés chez les patientes avec une maladie inactive ou stable (Sanchez-Guerrero, 2005; Petri, 2005). Chez les autres patientes, une méthode de contraception barrière ou l'utilisation d'un progestatif seul est préférable (Jungers, 1982).

Cancer hépatique. — Parmi les patientes qui habitent des régions où l'hépatite B et le cancer hépatique sont rares, celles prenant des COC (pendant 8 ans) ont un risque 4 fois plus élevé de développer ce type de cancer par rapport à celles qui n'en prennent pas (Baird, 1993).

Cancer du sein. — La relation entre la prise de COC et le cancer du sein est difficile à établir. Les résultats d'études

sont contradictoires. Il n'y a pas, actuellement, de preuve absolue que l'utilisation des COC soit associée à un risque plus élevé de cancer du sein (Black, 2004). Il est possible que les utilisatrices de COC qui présentent une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 aient un risque plus élevé de cancer du sein (Black, 2004)

PROGESTATIF SEUL

Les méthodes contraceptives ne contenant qu'un progestatif sont disponibles en comprimé (minipilule), en injection IM et en implants sous-cutanés. Le tableau 60.8 présente les produits disponibles sur le marché et leur posologie.

PROGESTATIF SEUL EN COMPRIMÉ (MINIPILULE)

Mécanisme d'action

La minipilule agit surtout en atrophiante l'endomètre et en modifiant la consistance du mucus cervical. L'ovulation est inhibée seulement chez 60 % des patientes d'où l'importance de prendre le comprimé à la même heure tous les jours. Le taux de succès est de 90 à 99 %, l'efficacité dépendant de l'observance de la patiente au traitement. Le taux de grossesses est légèrement plus faible chez les adolescentes (> 3 % femmes-années) comparativement aux femmes de plus de 40 ans ou celles qui allaient (0,3 %) (Bérubé, 2 000; Speroff, 2001).

Indications

Les CO contenant seulement un progestatif (COP) sont indiqués chez les femmes qui :

- ont des effets indésirables ou une contre-indication à l'utilisation des CO contenant un œstrogène ;

Tableau 60.8. Les contraceptifs avec progestatif seulement.

Progestatifs	Spécialités	Concentrations	Posologies	Pays
lévonorgestrel	<i>Microval</i>	30 µg/comprimé	1 comprimé/jour	France
noréthindrone	<i>Micronor</i>	35 µg/comprimé	1 comprimé/jour	Canada
noréthistérone	<i>Milligynon</i>	60 µg/comprimé	1 comprimé/jour	France
désogestrel	<i>Cerazette</i>	75 µg/comprimé	1 comprimé/jour	France
acétate de médroxyprogestérone	<i>Dépo-Provera</i>	150 mg/mL	150 mg (1 mL) IM tous les 3 mois	Canada et France
noréthistérone	<i>Noristérat</i>	200 mg/mL	200 mg (1 mL) IM toutes les 8 semaines 4, puis toutes les 12 semaines	France
lévonorgestrel	<i>Norplant</i>	36 mg/implant (5 implants)	5 implants tous les 5 ans	Canada
étonogestrel	<i>Implanon</i>	68 mg/implant	3 ans maxi par implant	France

- sont âgées de 35 ans ou plus et qui fument ;
- souffrent de migraines (compliquées) avec des symptômes neurologiques ;
- allaitent et ne veulent pas altérer la production du lait maternel ;
- sont atteintes d'anémie falciforme (controversé).

Posologie

Les comprimés doivent être pris durant la première journée du cycle menstruel, puis par la suite, une fois par jour sans interruption (1 comprimé/jour). Une méthode de contraception barrière (préservatif ou *condom* ; diaphragme) doit être utilisée durant le premier mois d'utilisation des COP. Si un comprimé est oublié, vomi ou retardé de plus de 3 heures, il est également recommandé d'ajouter une autre méthode de contraception pendant au moins 48 heures. L'observance du traitement est très importante et l'oubli de plus d'une dose requiert l'utilisation d'une méthode contraceptive additionnelle pendant 7 jours.

Prévention de l'iatropathologie

► Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation des COP mis à part la grossesse et les saignements vaginaux non diagnostiqués.

► Effets indésirables

Les changements au niveau du cycle menstruel sont de loin les effets indésirables les plus fréquents avec les COP (Broome, 1990). Les tachetures et les saignements imprévus sont souvent dus aux COP mais on doit exclure toute autre pathologie lorsqu'ils se présentent.

► Interactions médicamenteuses

Il y a moins d'informations disponibles sur les interactions avec les COP que sur celles avec les COC. Étant donné que les progestatifs sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome p450, toute médication touchant le métabolisme à ce niveau peut affecter les concentrations des COP.

► Grossesse et allaitement

Plusieurs cliniciens considèrent les COP comme des agents de choix durant l'allaitement. Plusieurs études ont démontré que les progestatifs seuls n'altèrent pas la production de lait ni la croissance des enfants allaités (WHO, 1994 ; Tankeyoon, 1984).

PROGESTATIF SEUL PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

Mécanisme d'action

Les contraceptifs de progestatif IM (CPI) agissent en inhibant l'ovulation, en épaississant le mucus cervical et en atrophiant l'endomètre. Les CPI sont très efficaces avec

un taux de grossesse de moins de 0,3 pour 100 femmes par année. L'effet contraceptif est atteint 24 heures après la première injection (*Dépo-Provéra*).

Indications

Les CPI ont les mêmes indications que les autres progestatifs. L'avantage principal des CPI est la fiabilité de cette méthode (car les patientes n'ont pas besoin d'adhérer au traitement tous les jours).

Posologie

Les CPI sont administrés par voie IM toutes les 8 à 12 semaines (voir tableau 60.8). Ils doivent être administrés lors des 5 premiers jours suivant les règles afin d'éviter que l'injection soit faite avant l'émergence d'un follicule dominant ou durant la grossesse (Speroff, 2001). Il est important de rappeler aux patientes de reconsulter pour l'injection suivante. Si l'intervalle entre les injections dépasse 12 semaines, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception additionnelle pendant les 3 semaines qui suivent l'injection (*Dépo-Provéra*).

Prévention de l'iatropathologie

► Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation des CPI à l'exception de la grossesse et des saignements vaginaux non diagnostiqués.

► Effets indésirables

Le principal désavantage des CPI réside dans les effets indésirables. Les désordres du cycle menstruel (saignements irréguliers et aménorrhée) sont relativement fréquents et conduisent à l'arrêt du traitement. Durant la première année d'utilisation, 30 à 50 % des patientes développent une aménorrhée et jusqu'à 70 % après 2 ans. Cet effet indésirable peut être vu comme un avantage chez certaines femmes et un désavantage chez d'autres.

Un gain pondéral dû à une augmentation de l'appétit et à un effet anabolique peut également se produire (jusqu'à 6,3 kg en quatre ans) (*Dépo-Provéra*). Il a été également rapporté dans des études rétrospectives que les CPI peuvent réduire la masse osseuse. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Il est important de mentionner cet effet lors des conseils aux patientes (Lidegaard, 1993 ; Croomer, 1996).

Les CPI ou les COP ne sont pas associés à une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires ou thromboemboliques (WHO, 1998).

Récemment, l'utilisation l'acétate de médroxyprogestérone a été associée à une diminution de la densité osseuse chez les utilisatrices. Cette diminution pourrait être plus marquée chez les adolescentes mais semble réversible à l'arrêt du traitement. La supplémentation en calcium et vitamine D pourrait être une stratégie pour tenter de réduire les effets sur la densité osseuse ; les évidences de cette stratégie ne sont pas encore établies (Black, 2004 ; Santé Canada, 2005).

► Interactions médicamenteuses

La seule interaction rapportée avec l'acétate de méthoxyprogestérone est avec l'aminoglutéthimide. Ce dernier réduit les taux d'acétate de méthoxyprogestérone. Toutefois, l'administration concomitante de ces deux médicaments est plutôt rare.

► Retour à la fertilité

L'effet des CPI est réversible mais le retour à la fertilité n'est pas immédiat. Six mois après la dernière injection, 50 % des femmes auront un cycle menstruel normal ; 70 % à 1 an et 90 % à 2 ans (Black, 2004). En moyenne, les femmes réussissent à concevoir 9 mois après la dernière injection (*Dépo-Provéra*).

► Grossesse et allaitement

Le suivi de 128 enfants allaités par des utilisatrices de CPI (méthoxyprogestérone) et de 142 enfants dont les mères utilisaient des méthodes contraceptives mécaniques n'a montré aucune différence entre les deux groupes dans leur développement et leur croissance (ces enfants ayant été suivis jusqu'à l'âge de 4,5 ans) (Jimenez, 1984). Ainsi, lorsqu'il est comparé aux CO combinés, la méthoxyprogestérone n'altère pas la production de lait chez les femmes allaitantes ni la croissance des enfants allaités (Tankeyoon, 1984; Pardthaisong, 1992; WHO, 1994; Diaz, 1997). Une étude sur des enfants exposés *in utero* à la méthoxyprogestérone ($n = 1\,207$) et suivis jusqu'à la puberté, n'a pas démontré d'effets sur le développement et la croissance (Pardthaisong, 1992).

IMPLANTS DE LÉVONORGESTREL (NORPLANT)

L'implant de lévonorgestrel est un système de 6 capsules en *Silastic* (copolymère de diméthylsiloxane et méthylvinylsiloxane) contenant chacune 36 mg de lévonorgestrel. Lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, la diffusion du produit à travers la paroi des capsules permet d'obtenir une dose continue de progestatif (*Norplant*) (Fraser, 1998). Le système *Norplant* a été retiré du marché canadien en 2000. Plusieurs autres systèmes similaires au *Norplant* sont actuellement en étude et devraient être prochainement disponibles sur le marché.

Mécanisme d'action

Le lévonorgestrel libéré des implants inhibe l'ovulation, épaissit les sécrétions du col de l'utérus et atrophie l'endomètre afin d'empêcher l'implantation de l'ovum. L'ovulation est inhibée dans les 2/3 des cycles menstruels (*Norplant*) (Fraser 1998). Le taux cumulé en 5 ans de grossesse est d'environ 1,1 pour 100 utilisatrices (*Norplant*). La libération du lévonorgestrel dans la circulation systémique se produit immédiatement après l'insertion du *Norplant* (Fraser, 1998). Les taux de lévonorgestrel libérés sont initialement de 85 µg/jour, tombant à environ 50 µg/jour après 9 mois et à 35 µg/jour après 18 mois,

pour atteindre un plateau à 30 µg/jour par la suite (environ 25 % de la dose contenue dans les COC).

Indications

Ce système présente les mêmes indications que les autres progestatifs pour une contraception à long terme (5 ans). Les patientes doivent être informées qu'une chirurgie locale (avec anesthésie locale) est nécessaire pour l'insertion et le retrait de l'implant. Ce système peut s'avérer intéressant chez les patientes dont l'observance au traitement pose un problème.

Posologie

Le système *Norplant* doit être inséré sous le bras par un médecin entraîné. L'opération dure environ 20 minutes et requiert une anesthésie locale. L'efficacité contraceptive est d'une durée de 5 ans. Ce système est coûteux (environ 500 \$ CAN et 300 euros), le prix de la chirurgie étant à la charge de la patiente.

Prévention de l'iatropathologie

► Contre-indications

La monographie du produit cite les contre-indications suivantes : thrombophlébite active ou troubles thromboemboliques, saignement vaginal actif, grossesse, maladies hépatiques actives, tumeurs hépatiques, cancer du sein, histoire d'hypertension intracrânienne idiopathique et hypersensibilité au produit ou à ses excipients (*Norplant*).

► Effets indésirables

Peu d'effets indésirables sont réellement sérieux. Les dérangements menstruels (tachetures, saignotements), causés par des pics et des creux d'œstradiol, sont la cause la plus fréquente de retrait de l'implant (Frank, 1995; Fraser, 1998). Approximativement, la moitié des femmes ont un cycle menstruel assez régulier (entre 21 et 25 jours) (Fraser, 1998), 40 % des femmes ont des saignements irréguliers et environ 10 % des femmes sont aménorrhéiques. Un gain ou une perte de poids peuvent être observés avec l'utilisation du *Norplant*. Un gain pondéral moyen de 2,5 kg sur 5 ans est parfois observé, ce gain de poids étant attribué à une augmentation de l'appétit (*Norplant*) (Fraser, 1998). Dans une étude rétrospective, Moore *et al.* n'ont pas observé de changement de poids de $[-0,81 \text{ kg (IC } 95 \%, -1,5-0,1)]$ après une année d'utilisation chez 50 femmes; ces résultats étaient similaires à ceux obtenus avec les CO et l'injection IM de méthoxyprogestérone (Moore, 1995). Des kystes ovariens fonctionnels, qui régressent au retrait, ont également été rapportés chez environ 20 % des utilisatrices de *Norplant*.

Les autres effets indésirables rapportés sont : une dépression, de l'acné, une cicatrice sous le bras, des infections au site d'insertion ou d'exérèse, des migraines et de la mastalgie (Dunson, 1995; Wysowski, 1995; Fraser, 1998).

Contrairement aux CO contenant des œstrogènes, le lévonorgestrel affecte très peu l'homéostasie (Shaaban, 1984).

► Interactions médicamenteuses

Il y a peu d'informations disponibles sur les interactions avec le *Norplant*. Étant donné que les progestatifs sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome p450, toute médication touchant le métabolisme à ce niveau peut affecter les concentrations de lévonorgestrel.

► Retour à la fertilité

Les niveaux sanguins de lévonorgestrel deviennent indétectables 48 heures à une semaine après le retrait des implants, et la plupart des femmes retrouvent leur cycle menstruel normal (*Norplant*).

► Grossesse et allaitement

Le taux de grossesse durant l'utilisation du *Norplant* est très rare (1,1 grossesse pour 1 000 femmes par année). Le *Norplant* n'a pas été associé à des malformations congénitales (Diaz, 1986). Toutefois, si une grossesse survenait pendant que l'implant est inséré, il est recommandé de le retirer immédiatement.

L'utilisation du *Norplant* chez 120 femmes allaitantes n'a pas affecté la production de lait ou la croissance de l'enfant lors d'un suivi d'un an (Diaz, 1997).

DISPOSITIF INTRA-UTÉRIN DE LÉVONORGESTREL (MIRENA)

Le *Mirena* est une petite armature en polyéthylène ayant la forme d'un T ressemblant à un stérilet et entouré d'un réservoir de lévonorgestrel. Une fois inséré, le dispositif libère du lévonorgestrel de façon continue pendant 5 ans (20 µg/jour). Le taux de grossesse avec ce produit est très faible (2/100 000). La pose et le retrait de ce système doivent être faits par un médecin expérimenté dans les 7 jours après le premier jour des menstruations. Les contre-indications du *Mirena* sont indiquées dans le tableau 60.9.

Tableau 60.9. Contre-indications du *Mirena*.

Grossesse
Salpingo-oophrite nouvelle ou récidivante
Infection génitale basse
Endométrite <i>post-partum</i>
Saignements utérins d'origine inconnue
Malformations utérines
Cancer de l'utérus ou du col (incluant dysplasie)
Maladies hépatiques actives
Avortements septiques (> 3 mois)
Endocardite bactérienne
Immunodéficience établie
Leucémies
Affection trophoblastique

TIMBRE CONTRACEPTIF TRANSDERMIQUE

Le timbre contraceptif transdermique est sur le marché canadien depuis 2004. Le timbre diffuse 150 µg de norelgestromine (métabolite actif du norgestimate) et 20 µg d'éthinylœstradiol.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du timbre est similaire à celui des COC.

Indications

Le timbre présente les mêmes indications que les contraceptifs hormonaux combinés. Il convient particulièrement aux femmes dont l'observance à un produit d'administration quotidienne ou l'absorption orale peuvent être problématiques.

Posologie

Le timbre doit être appliqué une fois par semaines pendant 3 semaines avec une semaine d'arrêt. L'application peut se faire sur les fesses, la partie supérieure externe du bras, la partie inférieure de l'abdomen ou la partie supérieure du torse (sauf les seins). L'adhésivité du timbre contraceptif ne semble être affectée par différentes conditions climatiques incluant la baignade, le sauna et l'immersion dans l'eau froide ou chaude.

Il est recommandé d'instaurer le traitement dès le premier jour des menstruations. Ce jour deviendra alors la journée de changement hebdomadaire du timbre. Lors du passage d'un COC au timbre, il est préconisé d'appliquer le timbre dès le début des saignements de privation. Si plus de 5 jours s'écoulent entre la prise de la dernière pilule active et l'application du timbre, il est indiqué d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint pendant 7 jours.

Décollement du timbre

Si le timbre se décolle partiellement ou complètement, il faudrait tenter de le recoller. Si cela s'avère impossible, un nouveau timbre devrait être appliqué. Si le décollement dépasse 24 heures, il est indiqué d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint pendant 7 jours.

Oubli de l'application ou du remplacement du timbre

Dès que l'oubli est constaté, un nouveau timbre devrait être appliqué et une méthode contraceptive d'appoint pendant 7 jours est recommandée.

Les concentrations plasmatiques sont maintenues pendant 9 jours après l'application d'un timbre. Ainsi, si le retard de remplacement est inférieur à 48 heures, l'utilisatrice peut remplacer son timbre sans aucune autre conséquence. Si ce retard est de plus de 48 heures, l'application d'un nouveau timbre doit être faite dès que possible et une méthode contraceptive d'appoint doit être utilisée pendant 7 jours.

Prévention de l'iatropathologie

► Contre-indications

Les contre-indications des COC s'appliquent au timbre contraceptif transdermique. Bien que cela ne soit pas une contre-indication absolue, il se peut que l'efficacité du timbre contraceptif transdermique soit moindre chez les femmes qui pèsent plus de 90 kg.

► Effets indésirables

Les effets secondaires du timbre sont semblables à ceux des COC. De plus, jusqu'à 20 % des utilisatrices du timbre ont une réaction au site d'application de type léger à modéré.

► Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les COC sont applicables au timbre contraceptif.

ANNEAU VAGINAL CONTRACEPTIF

L'anneau vaginal contraceptif (*NuvaRing*) a été mis sur le marché canadien en 2005. Il s'agit d'un anneau flexible qui diffuse un taux constant de 15 µg d'éthinylœstradiol et de 120 µg d'étonorgestrel (métabolite actif du désogestrel).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'anneau contraceptif est similaire à celui des COC.

Indications

Ce système présente les mêmes indications que les contraceptifs hormonaux combinés. Il convient particulièrement

aux femmes dont l'observance à un produit d'administration quotidienne ou l'absorption orale peuvent être problématiques.

Posologie

L'anneau vaginal est inséré pendant 21 jours et est ensuite retiré pendant 7 jours. Le traitement doit être instauré entre le premier et le cinquième jour des menstruations et doit demeurer dans le vagin pendant 21 jours. Lors du passage d'un COC à l'anneau, il est recommandé d'insérer l'anneau au plus tard 7 jours après la dernière pilule active.

Prévention de l'iatropathologie

► Contre-indications

Les contre-indications des COC s'appliquent à l'anneau vaginal. De plus, le prolapsus utéro-vaginal et la sténose vaginale peuvent affecter la rétention de l'anneau.

► Effets indésirables

Les effets secondaires de l'anneau vaginal sont semblables à ceux des COC. La fréquence des saignements irréguliers semble moins importante avec l'anneau vaginal qu'avec les COC surtout lors des premiers cycles. Des effets secondaires sont spécifiques à l'anneau vaginal contraceptif comme la vaginite, la leucorrhée et la sensation de la présence du dispositif.

► Interactions médicamenteuses

L'utilisation d'un spermicide, de la crème de miconazole et du tampon n'entrave pas l'efficacité de l'anneau vaginal. Les interactions médicamenteuses avec les COC sont applicables à l'anneau vaginal.

Tableau 60.10. Exemples de régimes posologiques pour la contraception d'urgence.

Noms commerciaux	Œstrogènes (dose/comprimé)	Progestatifs (dose/comprimé)	Posologie	Pays
Association d'œstrogènes et progestatif				
<i>Ovral</i>	EE (50 µg)	D-norgestrel (250 µg)	2 comprimés immédiatement et 12 heures plus tard	Canada
<i>Triphasil</i>	EE (30 µg)	Lévonorgestrel (125 µg)	4 comprimés jaunes immédiatement et 12 heures plus tard	Canada
<i>Min-Ovral</i>	EE (30 µg)	Lévonorgestrel (150 µg)	4 comprimés immédiatement et 12 heures plus tard	Canada
<i>Alesse</i>	EE (20 µg)	Lévonorgestrel (100 µg)	5 comprimés immédiatement et 12 heures plus tard	Canada
<i>Tetragynon</i>	EE (50 µg)	Lévonorgestrel (250 µg)	2 comprimés immédiatement et 12 heures plus tard	France
Progestatif seul				
<i>Plan B</i>	-	Lévonorgestrel (750 µg)	1 comprimé immédiatement et 12 heures plus tard	Canada
			2 comprimés en une seule dose	
<i>Norlevo</i>	-	Lévonorgestrel (750 µg)	1 comprimé immédiatement et 12 heures plus tard	France
			2 comprimés en une seule dose	

Les effets secondaires principaux du *Mirean* sont les saignements menstruels irréguliers (microrragies), l'aménorrhée (20 %) au fil des mois, les kystes ovariens et la salpingite chez les patientes sans dépistage des MST.

CONTRACEPTIF D'URGENCE (PILULE DU LENDEMAIN)

La contraception orale d'urgence (COU) est indiquée, notamment dans les situations suivantes :

- après une relation sexuelle délibérée qui a eu lieu sans protection contraceptive ;
- chez une victime d'agression sexuelle sans utilisation de méthode contraceptive ;
- après l'utilisation incorrecte d'une méthode contraceptive :
 - échec du coït interrompu et éjaculation dans le vagin ou sur les parties externes des organes génitaux,
 - échec d'une méthode barrière (rupture de préservatif, déplacement de diaphragme, etc.),
 - expulsion ou retrait du stérilet,
 - oubli de 2 comprimés ou plus d'un CO usuel ou retard de plus de 2 jours à reprendre son CO,
 - retard dans l'injection de progestatif injectable (varie selon le produit),
 - calcul erroné lors de l'utilisation de la méthode d'abstinence périodique.

Le principal mécanisme d'action de la COU est l'inhibition ou le délai de l'ovulation. Il est également suggéré que la COU pourrait inhiber le transport de l'œuf ou des spermatozoïdes dans la trompe, interférer avec la fertilisation, modifier l'endomètre, épaissir le mucus cervical et le mouvement des spermatozoïdes et interférer avec la fonction du corps jaune et le taux de progestérone. Il est important de préciser que la COU composée de fortes doses d'œstrogènes ou de progestatifs n'est pas abortive. La mifépristone (RU-486) est un médicament très différent de la COU puisqu'elle est un antiprogestatif empêchant une grossesse de se poursuivre. La mifépristone est utilisée dans les avortements précoces et également dans la contraception d'urgence.

La méthode la plus utilisée est la méthode Yuzpe qui consiste en 100 µg d'éthinylœstradiol et 500 µg de lévonorgestrel pour 2 doses à 12 heures d'intervalle.

Le produit Ovral est le plus souvent utilisé, toutefois d'autres produits peuvent être aussi utilisés (tableau 60.9). Le *Plan B* au Canada et *Norlevo* en France (750 µg de lévonorgestrel par comprimé) sont approuvés pour utilisation comme contraceptif et sont administrés également à 12 heures d'intervalle pour 2 doses. Idéalement, ces méthodes doivent être débutées moins de 120 heures après la relation sexuelle non protégée (tableau 60.11).

Tableau 60.11. Contraception d'urgence :
moment de l'intervention.

Temps depuis le coït non protégé	Méthode recommandée
0-3 jours	Méthode Yuzpe, lévonorgestrel ou stérilet
3-5 jours	Méthode Yuzpe*, lévonorgestrel* ou stérilet
5-7 jours	Stérilet

* Niveau de preuve limité

Avec la méthode Yuzpe, le taux de grossesse varie entre 0,2 et 7,4 % ; on estime que 74 % des grossesses qui auraient eu lieu sont prévenues. Avec les progestatifs à hautes doses (*Plan B*, *Norlevo*), le taux de grossesse varie de 0,4 % (dans les 24 heures du coït non protégé) à 2,7 % (49-72 heures après) ; on estime que l'on prévient 85 % des grossesses qui auraient lieu. Il a été prouvé que plus le traitement est débuté rapidement suite à une relation sexuelle non protégée, plus celui-ci est efficace. En fait, si on retarde une dose de la COU de 12 à 24 heures, on augmente le risque d'une grossesse de 50 %.

Après la prise de la COU, les prochaines menstruations devraient débiter plus ou moins au moment attendu. Une consultation de suivi chez un médecin est justifiée si les menstruations ne pas revenues dans les 21 jours suivant la prise de la COU. Un test de grossesse devrait également être suggéré à la patiente à ce moment-ci.

La COU peut entraîner quelques effets indésirables notamment des nausées et des vomissements qui sont plus fréquents avec la méthode Yuzpe. Il est donc recommandé de prendre un antiémétique 30 à 60 minutes avant la prise des comprimés de cette méthode. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de la COU (autre que la grossesse pour des raisons d'inefficacité).

CE QU'IL FAUT RETENIR

Il existe plusieurs options pour les patients désirant une contraception hormonale :

- Les **contraceptifs oraux** (CO) sont de loin les plus utilisés. Tous les CO microdosés et normodosés sont équivalents. Il n'existe pas de preuves cliniques qu'un CO est plus efficace que les autres. Une bonne anamnèse et un examen clinique complet permettront au clinicien d'évaluer si la patiente est une bonne candidate pour l'utilisation des CO en considérant principalement les contre-indications et l'expérience acquise avec ces contraceptifs.

Lorsqu'une contre-indication (ou autre raison) interdit l'utilisation des CO, les contraceptifs oraux progestatifs ou minipilule (COP), les contraceptifs de progestatifs IM (CPI) et les implants de lévonorgestrel sont des options thérapeutiques efficaces.

- La **minipilule** a sa place surtout dans la contraception des femmes allaitantes puisque son utilisation n'est pas associée à une diminution de la qualité ou de la quantité de lait maternel. Il est toutefois important d'aviser les patientes de l'efficacité moindre de cet agent et de l'importance de l'observance du traitement.

- Les **CPI** et les **implants de lévonorgestrel** permettent d'assurer une contraception à plus long terme tout en réduisant le besoin d'une observance quotidienne au traitement. Ces agents ne sont pas dépourvus d'effets indésirables et il est important de bien conseiller les patientes sur ces derniers.

Les pharmaciens peuvent facilement conseiller les patientes lors de l'achat de contraceptifs et les diriger vers un médecin si nécessaire.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. M.N. est une jeune femme de 25 ans, en bonne santé, non fumeuse et qui veut commencer un contraceptif hormonal.

QUESTIONS

1. Quelles sont les informations de base à connaître avant de lui recommander un contraceptif hormonal?

- L'historique menstruel.
- L'historique contraceptif.
- Un examen physique.

Après une anamnèse approfondie, M.N. est une candidate idéale pour des contraceptifs oraux.

2. Quel type de contraceptif oral doit-on lui recommander?

- Un COC contenant moins de 35 µg d'œstrogènes (peu importe le progestatif).
- Un COC contenant plus de 35 µg d'œstrogènes (peu importe le progestatif).
- Une minipilule.

3. Quels conseils relatifs à la prise du contraceptif oral doit-on donner à MN?

- Commencer à prendre le comprimé durant les 5 premiers jours suivant le premier jour des menstruations ou le premier dimanche.
- Prendre le comprimé chaque jour à la même heure. La prise au coucher permettrait d'augmenter l'efficacité et de réduire les effets indésirables tels les nausées, les mastalgies et l'hyperpigmentation de la peau.

- Rappeler aux patientes l'importance des examens pelviens réguliers (frottis de PAP).

- Leur rappeler la marche à suivre lors de l'oubli des comprimés (voir tableau 60.6).

- Porter un chapeau et s'appliquer un filtre solaire lors d'exposition au soleil pour diminuer l'apparition d'hyperpigmentation.

RÉPONSES

1. a), b), c)

- Historique menstruel :

- âge des premières règles (ménarche);
- date des dernières menstruations;
- durée moyenne et régularité des menstruations;
- incidence de saignements intermenstruels;
- incidence de syndrome prémenstruel.

- Historique contraceptif.

Il est important de connaître :

- les agents qui ont été essayés chez la patiente, leur efficacité;
- leurs effets indésirables : la patiente avait-elle des céphalées avec un contraceptif combiné? Quels sont les autres effets indésirables qui peuvent être attribués à l'utilisation des contraceptifs?;
- l'observance du traitement : la patiente a-t-elle des problèmes d'observance avec les contraceptifs oraux? Dans ce cas-là, un contraceptif injectable serait peut-être une bonne solution.

c) Examen physique :

- pression artérielle : les COC ne sont pas recommandés chez les patientes souffrant d'hypertension artérielle non contrôlée ;
- examen des seins : pour dépister une tumeur du sein ;
- examen pelvien : pour dépister toute anomalie qui pourrait expliquer des saignements anormaux ;
- cytologie de PAP ;
- enzymes hépatiques : pour dépister toute anomalie hépatique ;
- histoire familiale : d'hypertension, de cancer du sein, d'hyperlipidémie ou d'hypercoagulabilité ;
- histoire sociale : habitudes de vie qui pourraient nuire à l'observance ou à l'innocuité du traitement (cigarette) ;
- antécédents médicaux : hypertension, thromboembolie, maladies transmises sexuellement.

2. a)

Il n'est pas facile de faire un choix parmi les multiples COC disponibles sur le marché. Voici quelques points importants à considérer :

- tous les COC contenant $\leq 35 \mu\text{g}$ d'œstrogènes sont recommandés en première ligne ;
- l'acétate de noréthindrone et le diacétate d'éthynodiol sont métabolisés en noréthindrone et n'offrent aucun avantage par rapport à ce dernier ;
- le d-norgestrel est maintenant remplacé par plusieurs cliniciens par le lévonorgestrel puisque le d-norgestrel n'a pas d'activité pharmacologique.

Il nous reste donc, le lévonorgestrel, la noréthindrone, le désogestrel, le norgestimate et le gestodène à considérer. En pratique, on choisit un COC qui contient $\leq 1 \text{ mg}$ de noréthindrone, $\leq 0,15 \text{ mg}$ de désogestrel ou de lévonorgestrel, $\leq 0,25 \text{ mg}$ de norgestimate et $\leq 0,075 \text{ mg}$ de gestodène.

3. a), b), c), d), e)

Cas n° 2. J.J. vient d'accoucher d'un beau garçon de 3 kg et prévoit de l'allaiter. Elle envisage de commencer à prendre un moyen de contraception.

Après discussion avec son médecin, la patiente opte pour une contraception hormonale.

QUESTIONS

1. Quels peuvent être les agents utilisés?

- a) La minipilule.
- b) Les COC dès l'accouchement.
- c) Les COC une fois que l'allaitement est bien établi.

RÉPONSES

1. a), c)

b), c) L'utilisation des COC durant l'allaitement est controversée. Toutefois, la plupart des cliniciens s'entendent pour dire qu'une réduction de la quantité et de la qualité du lait a été observée avec l'utilisation des COC. Cet effet est encore plus prononcé si les COC sont commencés avant que la production de lait ne soit bien établie. Ces modifications n'ont toutefois pas affecté le gain de poids, la croissance, la santé et les capacités intellectuelles des enfants allaités. Par conséquent, les femmes qui allaitent leurs enfants doivent attendre que la production de lait soit bien établie avant de débiter un COC (vers la 6^e semaine post-partum).

a) La production de lait n'est pas affectée par la prise de la minipilule (progestatif seul), ce qui en fait pour plusieurs cliniciens une méthode contraceptive de choix chez les femmes allaitantes. La minipilule peut être débutée immédiatement après l'accouchement.

Les CPI peuvent être également utilisés chez les femmes qui allaitent sans affecter la production de lait ou le développement de l'enfant. La première injection de CPI peut être donnée avant le départ de l'hôpital après l'accouchement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANON — Ortho Evra® - a contraceptive patch. *Medical Letter*, 2002, 44, 8-9.

ANONYME — *Oral Contraceptives 1994*, A report by the Special Advisory Committee on Reproductive Physiology to the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Minister of Supply and Services Canada, 1995. ISBN 0-660-15 912-0.

ANONYME. — Choix des contraceptifs. *Lettre Médicale*, 1995, 18, 101-104.

BAIRD D.T., GLASIER A.F. — Hormonal contraception. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1543-1549.

BÉRUBÉ J., BOURASSA D., PAPILLON M.J. — Contraception : tour d'horizon et conseils pratiques. *Le médecin du Québec* 2000, 35 (9), 89-97.

BÉRUBÉ J., BOURASSA D., COMEAU D., PAPILLON M.J. — Contraception : tour d'horizon et conseils pratiques. *Médecin du Québec*, 2000, 35, 89-97.

BLACK A., FRANCOEUR D., ROWE T., COLLINS J., MILLER D., BROWN T., DAVID M., DUNN S., FISHER W.A., FLEMING N., FORTIN C.A., GUILBERT E., HANVEY L., LALONDE A., MILLER R., MORRIS M., O'GRADY T., PYMAR H., SMITH T., HENNEBERG E. — Consensus canadien sur la contraception. *Obstet. Gynaecol. Can.*, 2004, 26 (4), 347-387, 389-436.

BLACK A., FRANCOEUR D., ROWE T., COLLINS J., MILLER D., BROWN T., DAVID M., DUNN S., FISHER W.A., FLEMING N., FORTIN C.A., GUILBERT E., HANVEY L., LALONDE A., MILLER R., MORRIS M., O'GRADY T., PYMAR H., SMITH T.,

- HENNEBERG E. — Consensus canadien sur la contraception. *Obstet. Gynaecol. Can.*, 2004, 26 (2), 143-156, 158-174.
- BLACK A., FRANCOEUR D., ROWE T., COLLINS J., MILLER D., BROWN T., DAVID M., DUNN S., FISHER W.A., FLEMING N., FORTIN C.A., GUILBERT E., HANVEY L., LALONDE A., MILLER R., MORRIS M., O'GRADY T., PYMAR H., SMITH T., HENNEBERG E.; SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA. — SOGC clinical practice guidelines : Consensus canadien sur la contraception. *Obstet. Gynaecol. Can.*, 2004, 26 (3), 219-296.
- BLOEMENKAMP K.W.M., ROSENDEAL F.R., HELMEHORST F.M. *et al.* — Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet*, 1995, 346, 1593-1596.
- BORGELT-HANSEN L. — Oral contraceptives : an update on health benefits and risks. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2001, 41, 875-886.
- BORODITSKY R., FISHER W., SAND M. — L'étude canadienne sur la contraception. *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.*, 1995, 17 (suppl.), 1-31.
- BROOME M., FOTHERBY K. — Clinical experience with the progestagen-only pill. *Contraception*, 1990, 42, 489-495.
- CARPENTER S., NEINSTEIN L.S. — Weight gain in adolescent and young adult oral contraceptive users. *J. Adol. Health Care*, 1986, 7, 342-344.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC), NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. — Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA*, 1987, 257, 796-800.
- COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN. — Oral contraceptives and stroke in young women : associated risk factors. *JAMA*, 1975, 231, 718-722.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. — Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996, 347, 1713-1727.
- COUTINHO E.M., DE SOUZA J.C., DA SILVA A.R., DE ACOSTA O.M. — Comparative study on the efficacy and acceptability of two contraceptive pills administered by the vaginal route : an international multicenter clinical trial. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, 53, 540-545.
- CROOMER B., BLAIR J., MAHAN J. — A prospective comparison of bone density in adolescent girls on depot medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, or oral contraceptives. *J. Pediatr.*, 1996, 129, 671-678.
- CUNDY T., EVANS M., ROBERTS H., WATTIE D. *et al.* — Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ*, 1991, 303, 13-16.
- DAVIS V., DUNN S. — Contraception postcoïtale d'urgence (directive clinique de la SOGC). *J. Soc. Gynecol. Can.*, 2000, 22 (7), 549-54.
- Depo-Provera. — Monographie du produit. Upjohn Canada.
- DIAZ S., PAVEZ M., HERREROS C. *et al.* — Bleeding pattern, outcome of accidental pregnancies and levonorgestrel plasma levels associated with method failure in Norplant implant users. *Contraception*, 1986, 33, 347-356.
- DIAZ S., ZEPEDA A., MATURANA X. *et al.* — Fertility regulation in nursing women : IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant ADN Copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception*, 1997, 56, 223-232.
- DICKERSON L.M., BUCCI K.K. *Contraception*. In : DiPIRO JT, TALBERT R, YEE GC *et al.*, eds. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*. 5e éd. New York : McGraw-Hill, 2002, 1445-61.
- DROEGEMUELLER W., KATTA L.R., BRIGHT T.G., BOWES W.A. — Triphasic randomized clinical trial : comparative frequency of intermenstrual bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161, 1407-1411.
- FORINASH A.B., EVANS S.L. — New hormonal contraceptives : a comprehensive review of the literature. *Pharmacother.*, 2003, 23 (12), 1573-1591.
- FOTHERBY K. — Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Contraception*, 1996, 54, 59-69.
- FOTHERBY K. — Interactions with oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 163, 2153-2159.
- FRANK M.L., DILTMORE J. R., ILEGBODU A.E. — Characteristics and experiences of American women electing for early removal of contraceptive implants. *Contraception*, 1995, 52, 159-165.
- FRASER I.S., TIITINEN A., AFFANDI B. *et al.* — Norplant consensus statement and background review. *Contraception*, 1998, 57, 1-9.
- GODSLAND I.F., CROOK D., SIMPSON R. *et al.* — The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1375-1381.
- GOSSELIN N., HARVEY M.C. — La contraception hormonale. *Québec Pharmacie*, 2004, 51 (9), 781-92.
- HANNAFORD P.C., CROFT P.R., KAY C.R. — Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke*, 1994, 25, 935-942.
- HARDMAN J.L. — Contraception. In : KODA-KIMBLE M.A., YOUNG L., KRADIAN W.A. *et al.*, eds. *Applied Therapeutics : the clinical use of drugs*. 8e éd. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 45.1-45.26.
- JIMENEZ J., OCHOA M., SOLER M. — Long-term follow-up of children breast-fed by mothers receiving depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*, 1984, 30, 523-533.
- JUNGERS P., DOUGADOS M., PELISSIER L. *et al.* — Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheuma*, 1982, 25, 618-623.
- KAUNITZ A.M., ILLIONS E.H., JONES J.L., SANG L.A. — Contraception : a clinical review for the internist. *Med. Clinics N. Amer.*, 1995, 1377-1409.
- KJOS SIRI L. — Contraception in diabetic women. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1996, 23, 243-258.
- KUHL H. — Comparative pharmacology of newer progestins. *Drugs*, 1996, 51, 188-215.
- LEWIS M.A., HEINEMANN L.A.J., MACRAE K.D. *et al.* — The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens : role of bias in observational research. *Contraception*, 1996, 54, 5-13.
- LIDEGAARD O. — Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack : results of a case-control study. *BMJ*, 1993, 306, 956-963.
- LIDEGAARD O. — Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism : the influence of diabetes, hypertension and previous thrombotic disease. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 102, 153-159.
- LUC M., FAUCHER E. — L'association drospirénone et éthinylestradiol. *Québec Pharmacie*, 2003, 50 (8), 621-625.

- MEIRIK O. — Effect of different progestagens in low estrogens oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*, 1995, 346, 1582-1588.
- MILNE R., VESSEY M. — The association of oral contraceptives with kidney cancer, colon cancer, gall bladder cancer (including extrahepatic bile duct cancer) and pituitary tumors. *Contraception*, 1991, 43, 667-693.
- MILSOM I., SUNDELL G., ANDERSCH B. — The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception*, 1990, 42, 497-507.
- MOORE L.L., VALUCK R., MCDUGALL C., FINK W. — A comparative study of one-year weight gain among users of medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel implants and oral contraceptives. *Contraception*, 1995, 52, 215-220.
- OMS. Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives 2002. http://www.who.int/reproductive-health/publications/rhr_02_7_fr/index.htm
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edition – 2004. (<http://who.int/reproductive-health/publications/MEC-3/mec.pdf>)
- PARDTHAISONG T., YENCHIT C., GRAY R. — The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation. *Contraception*, 1992, 45, 313-324.
- PARKER JONES K., WILD R.A. — Contraception for patients with psychiatric or medical disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 170, 1575-1580.
- PETITTI D.B., SIDNEY S., BERNSTEIN A. *et al.* — Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 8-15.
- PETRI M., KIM M.Y., KALUNIAN K.C. *et al.* — Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2550-2558.
- REDMOND G.P., OLSON W.H., LIPPMAN J.S. *et al.* — Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris : a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 1997, 89, 615-622.
- ROSENBERG J.R., WAUGH M.S., STEVENS C.M. — Smoking and cycle control among oral contraception users. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 174, 628-632.
- ROWE T., ed. — The Canadian consensus conference on contraception. *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.*, 1998, 20, 571-598.
- SANCHEZ-GUERRERO J., URIBE A.G., JIMENEZ-SANTANA L. *et al.* — A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2539-2549.
- SANTÉ CANADA. MISE À JOUR IMPORTANTE – Effets potentiels de DEPO-PROVERA* (suspension injectable d'acétate de médorxyprogestérone, USP) sur la densité minérale osseuse chez les adultes et les adolescentes http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/depo-provera_2_hpc-cps_f.html
- SCHILLING L.H., BOLDING O.T., CHENAULT C.B. *et al.* — Evaluation of the clinical performance of three triphasic oral contraceptives : a multicenter, randomized comparative trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 160, 1264-1268.
- SCHLESSELMAN J.J. — Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet. Gynecol.*, 1995, 85, 793-801.
- SEIBERT C., BARBOUCHE E., FAGAN J., MYINT E., WETTERNECK T., WITTEMYER M. — Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. *Ann. Intern. Med.*, 2003, 138, 54-64.
- SHAABAN M.M., ELWAN S.I., EL KABSH M.Y. — Effect of levonorgestrel contraceptive implants (Norplant) on bleeding and coagulation. *Contraception*, 1984, 30, 421-430.
- SHAABAN M.M., ODLIND V., SALEM H.T. *et al.* — Levonorgestrel concentrations in maternal and infant serum during use of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant, by nursing mothers. *Contraception*, 1986, 33, 357-363.
- SHENFIELD G.M. — Oral contraceptives : are drug interactions of clinical significance ? *Drug Safety*, 1993, 9, 21-37.
- SHOUPE D. — Multicenter randomized comparative trial of two low-dose triphasic combined oral contraceptives containing desogestrel or norethindrone. *Obstet. Gynecol.*, 1994, 83, 679-685.
- SIMPSON J.L., PHILLIPS O.P. — Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. *Adv. Contracept.*, 1990, 6, 141-167.
- SKOUBY S.O., PERDERSEN L.M., KUHL C. — Oral contraceptives in diabetic women. Metabolic effects of four compounds with different estrogen/progestagen profiles. *Fertil. Steril.*, 1986, 46, 858-864.
- SPEROFF L., DARNEY P. — *A clinical guide for contraception*. 3rd édition, Baltimore, MD : Williams & Wilkins, 2001.
- SPITZER W.O., LEWIS M.A., NEINEMANN L.A.J. *et al.* — Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders : an international case-control study. *BMJ*, 1996, 312, 83-88.
- TANKEYOON M., DUSITSIN N., CHLAAPATI S. — Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. *Contraception*, 1984, 30, 505-521.
- TRUSSELL J., HATCHER R.A., CATES W. *et al.* — A guide to interpreting contraceptive efficacy studies. *Obstet. Gynecol.* 1990, 76, 558.
- TAI C.C., WILLIAMSON H.O., KIRKLAN B.H., BRAUN J.O., LAM C.F.I. — Low-dose oral contraception and blood pressure in women with a past history of elevated blood pressure. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 151, 28-32.
- UPTON G.V. — The phasic approach to oral contraception : the triphasic concept and its clinical application. *Int. J. Fertil.*, 1983, 28, 121-140.
- VACHON C. — La prise d'un contraceptif oral en continu. *Québec Pharmacie*, 2004, 51 (1), 55-56.
- VESSEY M.P., WRIGHT N.H., MCPHERSON K., WIGGINS P. — Fertility after stopping different methods of contraception. *BMJ*, 1978, 4, 265-267.
- VIRUTAMASEN P., LEEIPATPAIBOON S., KRIENGSIYOT R. *et al.* — Pharmacodynamic effects of Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) administered to lactating women on their male infants. *Contraception*, 1996, 54, 153-157.
- WHO COLLABORATIVE STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND STEROID HORMONE CONTRACEPTION. — Haemorrhagic stroke, overall stroke and combined oral contraceptives : results of an international multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996, 348, 505-510.
- WHO COLLABORATIVE STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND STEROID HORMONE CONTRACEPTION. — Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996, 348, 498-505.
- WHO COLLABORATIVE STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND STEROID HORMONE CONTRACEPTION. — Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception*, 1998, 57, 315-324.

- WHO SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT, AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. — Task Force on Oral Contraceptives. Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. *Contraception*, 1984, 30, 505-522.
- WHO SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT, AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. — Task Force on Oral Contraceptives. Progestagen-only contraceptives during lactation. I. Infant growth. *Contraception*, 1994, 50, 35-53.
- WHO SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT, AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. — Task Force on Oral Contraceptives. Progestagen-only contraceptives during lactation. II. Infant development. *Contraception*, 1994, 50, 55-68.
- WHO TASK FORCE ON ORAL CONTRACEPTIVES. — Contraception during the postpartum period and during lactation : the effects on women's health. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 25 (suppl.), 13-26.
- WIEMANN C.M., BERENSON A.B. — An investigation into why adolescents may reject Norplant. *Pediatrics*, 1996, 97, 185-191.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. — Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998, 352, 428-433.
- WYSOWSKI D.K., GREEN L. — Serious adverse events in Norplant users reported to the Food and Drugs Administration's Medwatch Spontaneous Reporting System. *Obstet. Gynecol.*, 1995, 85, 538-542.

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1248
<i>Physiopathologie</i>	1248
<i>Médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organes solides</i>	1249
Classification des immunosuppresseurs	1249
Mécanisme d'action	1249
Relation structure/activité	1250
Pharmacocinétique	1250
Critères de choix thérapeutique	1252
<i>Traitement préventif du rejet de greffe</i>	1252
Traitement d'induction	1253
Traitement d'entretien	1254
<i>Traitement curatif du rejet de greffe</i>	1254
Optimisation thérapeutique	1255
<i>Optimisation posologique</i>	1255
Posologies et plans de prises	1255
Adaptation posologique	1255
<i>Optimisation de l'administration</i>	1260
<i>Prévention de l'iatro-pathologie</i>	1261
Prévention des risques majeurs	1261
Prévention des effets indésirables	1263
<i>Conseils au patient</i>	1265
CE QU'IL FAUT RETENIR	1266
ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	1267
Références bibliographiques	1269

61

Traitement médicamenteux de la greffe

Roselyne Boulieu

*Praticien hospitalier, pharmacien,
groupement hospitalier Est, Lyon;
professeur, pharmacie clinique,
Lyon, France*

Magali Bolon-Larger

*Praticien attaché, pharmacien,
Groupement Hospitalier Est, Lyon;
maître de conférences pharmacie clinique,
Lyon, France*

Jean-François Mornex

*Professeur des universités,
praticien hospitalier, pneumologie,
Groupement Hospitalier Est,
Lyon, France*

Le présent chapitre traite essentiellement de la stratégie thérapeutique immunosuppressive. Les traitements adjuvants, notamment prophylactiques anti-infectieux ne seront qu'évoqués.

GÉNÉRALITÉS

PHYSIOPATHOLOGIE

La greffe fait partie de l'arsenal thérapeutique permettant de suppléer à l'insuffisance fonctionnelle chronique de nombreux tissus ou cellules par transplantation d'un donneur vers un receveur, de tissus ou de cellules. Durant les quinze dernières années, le succès des transplantations a été assuré par l'amélioration des techniques chirurgicales et de la conservation des organes, mais aussi grâce au développement de médicaments immunosuppresseurs. L'objectif thérapeutique en transplantation est la suppression de la réponse immunitaire normale du receveur afin d'éviter le phénomène de rejet. Le rejet est une réaction immunologique cellulaire entraînant une activation des lymphocytes, la production de médiateurs et une attaque du greffon conduisant à sa destruction. On distingue le rejet aigu et le rejet chronique qui se différencient par des signes cliniques, biologiques et histologiques spécifiques.

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'individu contre toute substance étrangère. La réponse immunitaire

chez l'homme est composée de deux mécanismes majeurs : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale (anticorps).

Schématiquement, les étapes du développement d'une réponse immunitaire sont :

- la reconnaissance spécifique de l'antigène étranger par les cellules T. Cette reconnaissance met en jeu un récepteur à la surface de ces cellules (récepteur des cellules T) capable de reconnaître et de se lier à de courtes séquences peptidiques fixées sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ;
- l'activation des cellules immunitaires CD4 auxiliaires et la synthèse des cytokines (interleukines, interféron). Pour produire ou initier une réponse immunitaire des cellules T-CD4, des cellules spéciales présentatrices de l'antigène internalisent la protéine étrangère et la dégradent par protéolyse en peptides qui vont s'associer aux molécules de classe II du CMH. La liaison spécifique du récepteur de la cellule T au complexe peptide-CMH de classe II induit la prolifération de la cellule CD4+ et la libération de cytokines ;
- la prolifération et la différenciation lymphocytaire.

La figure 61.1 illustre les sites d'action des médicaments immunosuppresseurs dans les étapes clés de la réponse immunitaire (Denton, 1999).

Le traitement du phénomène de rejet est une balance constante entre la nécessité d'induire une immunosuppression élevée et la prévention des complications infectieuses induites par l'immunosuppression.

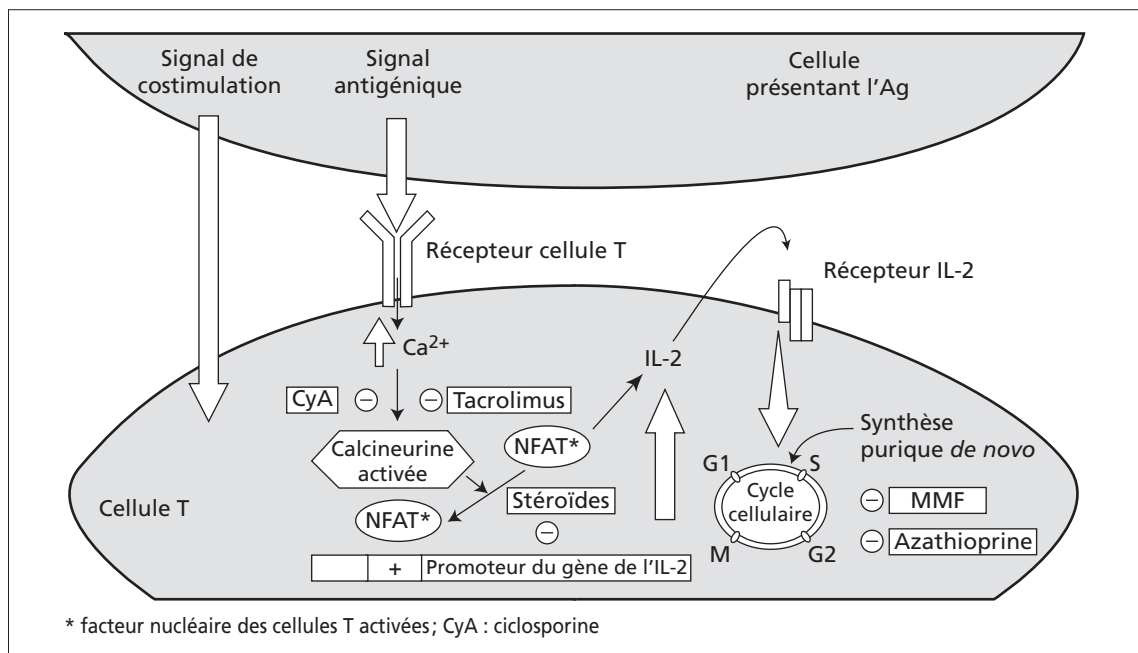


Figure 61.1. Sites d'action des médicaments immunosuppresseurs dans les différentes étapes de la réponse immunitaire (d'après Denton, 1999).

Parmi les complications infectieuses, les infections bactériennes représentent la principale cause de mortalité par infection. Les principaux germes impliqués sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. L'infection à cytomégalovirus (CMV) est actuellement la principale complication infectieuse après transplantation. Le lien entre l'infection à CMV et le phénomène de rejet aigu ou chronique en transplantation rénale, cardiaque et hépatique paraît de plus en plus évident. Des infections plus rares par d'autres agents viraux (*Herpes simplex*, *Epstein Barr Virus*, varicelle, zona, HHV8, HPV) ont été observées. Certaines infections (HIV 1, HTLV 1, hépatite B) sont prévenues par la sélection du donneur après les sérologies virales. Les infections parasitaires notamment à *Pneumocystis carinii* sont efficacement prévenues par un traitement prophylactique approprié. Il en est de même pour les infections fongiques. Enfin, des manifestations malignes (cancers) peuvent survenir dont certaines sont associées à des virus (EBV, HHV8, HPV).

MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION D'ORGANES SOLIDES

Classification des immunosuppresseurs

Les différents immunosuppresseurs utilisés en pratique clinique en transplantation peuvent être répartis en cinq classes :

- les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) ;
- les inhibiteurs de la mTOR, *Target Of Rapamycin* (sirolimus, évérolimus) ;
- les inhibiteurs de la synthèse des cytokines (glucocorticoïdes) ;
- les médicaments cytotoxiques (azathioprine, mycophénolate) ;
- les anticorps monoclonaux (anticorps lymphocytaires, OKT3, basiliximab, daclizumab).

Le tableau 61.1 présente les médicaments immunosuppresseurs commercialisés en France (Vidal, 2006).

Mécanisme d'action

► Inhibiteurs de la calcineurine

L'action immunosuppressive de la ciclosporine et du tacrolimus résulte d'une inhibition de l'activité catalytique d'une protéine intracellulaire, la calcineurine qui a pour conséquence l'inhibition de la synthèse de l'interleukine 2 (IL2) (figure 61.2) et des produits d'activation précoce (IL3, IL4, GM-CSF, IFN- α , IFN- γ).

► Inhibiteurs de la mTOR

L'effet immunosuppresseur du sirolimus et de l'évérolimus est lié à une inhibition de la prolifération des lymphocytes T et B, due à une inhibition de l'activation de la cible

de la rapamycine (mTOR). La mTOR est une kinase qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire induite par les cytokines, dans la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.

► Inhibiteurs de la synthèse des cytokines

L'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes est surtout lié à la diminution de l'expression des gènes qui codent pour les cytokines (IL1, IL6, IL2, interféron γ et TNF- α). Les corticoïdes produisent également des effets anti-inflammatoires non spécifiques et des effets antiadhésion qui peuvent contribuer à l'immunosuppression.

► Médicaments cytotoxiques

Le mécanisme d'action de l'azathioprine est complexe et non encore complètement élucidé à ce jour. L'activité immunosuppressive serait liée aux métabolites intracellulaires de l'azathioprine. Ces métabolites nucléotidiques, analogues structuraux des nucléotides puriques endogènes, inhiberaient la synthèse des purines *de novo* et bloqueraient la synthèse d'ADN.

L'effet immunosuppresseur du mycophénolate est lié à l'action inhibitrice de son métabolite actif, l'acide mycophénolique, sur l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme indispensable à la synthèse *de novo* des purines.

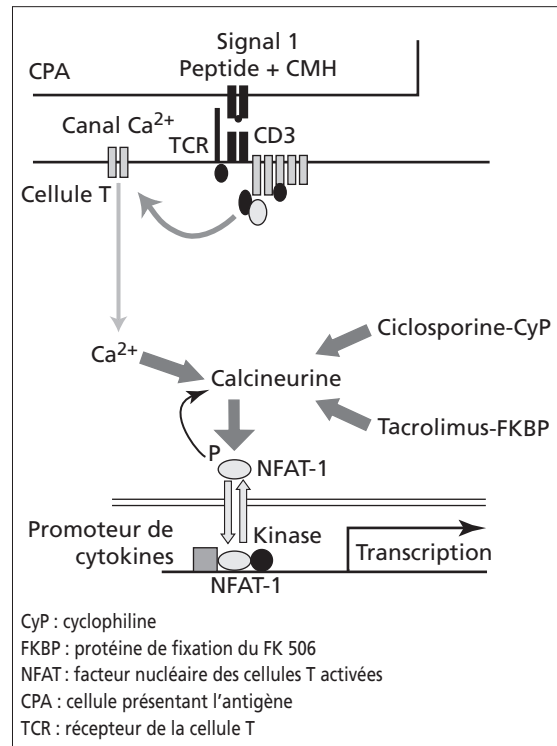


Figure 61.2. Mécanisme d'action de la ciclosporine et du tacrolimus (d'après Thervet, 1999).

► Anticorps

Les anticorps polyclonaux antilymphocytaires (sérum antilymphocytaire ou SAL) agissent principalement par opsonisation des lymphocytes T et leur phagocytose par le système réticulo-endothélial.

L'anticorps monoclonal anti-CD3 (OKT3) est dirigé contre l'antigène T3 (CD3) et les lymphocytes T humains. Il inhibe la réponse immunitaire T dépendante.

Le basiliximab, anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG1), bloque la chaîne α (ou CD25) du récepteur de l'IL2 et, de ce fait, inhibe l'activation des lymphocytes médiée par l'IL2 qui joue un rôle central dans la réaction immunitaire cellulaire intervenant dans le mécanisme du rejet.

Le daclizumab bloque la sous-unité α (CD25) du récepteur de l'IL2, prévient la fixation de l'IL2 sur les lymphocytes T et inhibe la réponse proliférative.

Relation structure/activité

► Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine est un polypeptide cyclique dérivé du champignon *Tolypocladium inflatum gams*. Tous les azotes portent soit une liaison hydrogène, soit un méthyl. La ciclosporine contient un résidu D-aminoacide en position 8 et l'azote méthylé entre les amino-acides en position 9 et 10 est en configuration cis.

Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides extrait de la fermentation d'un bouillon de micro-organismes du sol, *Streptomyces toukubaensis*.

► Inhibiteurs de la mTOR

Le sirolimus est une lactone macrocyclique isolée à partir de *Streptomyces hygroscopus*. L'évérolimus est un macrolide, dérivé du sirolimus, par la substitution d'une chaîne 2-hydroxy-éthyl en position 40. La polarité plus importante de l'évérolimus entraîne une augmentation de la biodisponibilité.

► Inhibiteurs de la synthèse des cytokines

Les glucocorticoïdes utilisés en transplantation sont des dérivés de synthèse dans lesquels l'introduction d'une double liaison en position 1-2 du cycle A augmente l'effet anti-inflammatoire. La prednisone, la prednisolone et la méthyl-prednisolone sont les plus utilisées.

► Médicaments cytotoxiques

L'azathioprine est un antimétabolite purique. C'est une prodrogue métabolisée en 6-mercaptopurine qui subit elle-même un métabolisme intracellulaire important.

Le mycophénolate mofétil est le 2-morpholinoéthyl ester de l'acide mycophénolique. Il s'agit d'une prodrogue qui libère l'acide mycophénolique, métabolite actif.

Le mycophénolate sodique est commercialisé sous forme de comprimé enrobé d'un film gastrorésistant, ce qui permet une libération de l'acide mycophénolique uniquement dans l'intestin.

► Anticorps

Le sérum antilymphocytaire est préparé à partir de sérum de lapin ou de cheval immunisé avec des lymphocytes humains.

L'anticorps OKT3 est un anticorps monoclonal de souris qui produit une réponse immunosuppressive constante et mieux ciblée.

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain de la classe des IgG et produit une réponse immunosuppressive ciblée sur les lymphocytes porteurs de la chaîne α du récepteur de l'IL2 en respectant les autres lymphocytes.

Pharmacocinétique

► Ciclosporine

La ciclosporine existe sous deux formulations : la formulation d'origine (*Sandimmun*) et une forme de microémulsion (*Néoral*).

Absorption. — La ciclosporine administrée *per os* dans la formulation d'origine présente une faible biodisponibilité d'environ 30 %. La biodisponibilité de la forme microémulsion est en moyenne supérieure de 30 % par rapport à la formulation ancienne. L'influence de l'alimentation, des sels biliaires et des enzymes pancréatiques est moins importante avec la forme microémulsion.

Distribution. — La ciclosporine est largement distribuée dans l'espace extravasculaire (Vd : 13 L/kg) avec une forte fixation aux protéines plasmatiques (90 % environ), essentiellement aux lipoprotéines.

Métabolisme. — La ciclosporine est fortement métabolisée par le foie (plus de 30 métabolites), essentiellement par la voie du CYP3A. Il existe d'importantes variabilités interindividuelles.

Élimination. — la demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

► Tacrolimus

Absorption. — L'absorption du tacrolimus est faible. La biodisponibilité de la forme orale du tacrolimus est très variable, de 5 à 6 %.

Distribution. — Le tacrolimus est un médicament très lipophile, largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 16,9 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques, albumine et α 1-glycoprotéine est de l'ordre de 88 %. Le tacrolimus subit un métabolisme hépatique important. Moins de 1 % de tacrolimus est retrouvé inchangé dans les urines.

Élimination. — La demi-vie d'élimination est de 12 heures.

► Sirolimus

Absorption. — Après administration orale, le sirolimus est rapidement absorbé. La biodisponibilité par voie orale du sirolimus est faible, inférieure à 14 %.

Distribution. — Le sirolimus passe en grande partie dans les éléments sanguins cellulaires. Le volume de distribution à l'équilibre est de 11,6 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique, est importante (92 %).

Métabolisme. — Le sirolimus est fortement métabolisé. La principale enzyme impliquée est le CYP3A4. L'activité immunosuppressive des métabolites représente moins de 30 % de l'activité du sirolimus.

Élimination. — La demi-vie d'élimination est de 62 ± 16 heures. La demi-vie effective est cependant plus courte. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours.

Tableau 61.1. Les médicaments immunosuppresseurs.

Principe actif	Nom de commercialisation	Forme galénique	Dosages
<i>Inhibiteurs de la calcineurine utilisés en transplantation</i>			
ciclosporine	<i>Sandimmun</i>	Capsule Solution buvable Solution injectable pour perfusion	25, 50, 100 mg 100 mg/mL 50 mg/mL
	<i>Néoral</i>	Capsule Solution buvable	10, 25, 50, 100 mg 100 mg/mL
tacrolimus	<i>Prograf</i>	Gélule Solution à diluer pour perfusion	0,5, 1, 5 mg 5 mg/mL
<i>Inhibiteurs de la mTOR utilisés en transplantation</i>			
sirolimus	<i>Rapamune</i>	Comprimé Solution buvable	1, 2 mg 1 mg/mL
évérolimus	<i>Certican</i>	Comprimé Comprimé dispersible	0.25, 0.50, 0.75 mg 0.1, 0.25 mg
<i>Corticoïdes utilisés en transplantation</i>			
prednisone	<i>Cortancyl</i>	Comprimé	1, 5, 20 mg
prednisolone	<i>Solupred</i>	Comprimé effervescent Comprimé orodispersible Solution buvable	5, 20 mg 5, 20 mg 1 mg/mL
méthyl prednisolone	<i>Médrol</i> <i>Solu-Médrol</i>	Comprimé Poudre pour solution injectable	4, 16, 32 mg 20, 40, 120, 500, 1 000 mg
<i>Médicaments cytotoxiques utilisés en transplantation</i>			
azathioprine	<i>Imurel</i>	Comprimé Poudre pour solution injectable	25, 50 mg 50 mg
mycophénolate mofétil	<i>Cellcept</i>	Gélule Comprimé Suspension buvable Solution à diluer pour perfusion	250 mg 500 mg 1 g/5 mL 500 mg
mycophénolate sodique	<i>Myfortic</i>	Comprimé	180, 360 mg
<i>Anticorps utilisés en transplantation</i>			
Immunoglobuline (Ig) de cheval antilymphocytes humains	<i>Lymphoglobuline</i>	Solution injectable pour perfusion	100 mg
Ig de lapin antilymphocytes humains	<i>Globulines antilymphocytaires Fresenius</i>	Solution à diluer pour perfusion	20 mg
Ig de lapin antithymocytes humains	<i>Thymoglobuline</i>	Solution injectable pour perfusion	25 mg
muromonab-CD3	<i>Orthoclone OKT3</i>	Solution injectable IV	1 mg/mL
basiliximab	<i>Simulect</i>	Solution injectable ou pour perfusion	10, 20 mg
daclizumab	<i>Zénapax</i>	Solution à diluer pour perfusion	5 mg/mL

► Évérolimus

Absorption. — Après administration orale, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité relative du comprimé dispersible par rapport au comprimé est de 0,90. La Cmax et l'AUC de l'évérolimus sont réduites respectivement de 60 et 16 % lors de l'administration des comprimés avec un repas riche en graisse.

Distribution. — La liaison aux protéines plasmatiques est de 74 % environ. Le volume de distribution associé à la phase terminale est de 342 ± 107 L.

Métabolisme. — L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P. Aucun des principaux métabolites n'est susceptible de contribuer de façon significative à l'activité immunosuppressive de l'évérolimus.

Excrétion. — L'élimination dans les fèces est majoritaire. La demi-vie d'élimination est de 28 ± 7 heures. L'état d'équilibre est atteint au 4^e jour.

► Glucocorticoïdes

Absorption. — Elle est rapide *per os*.

Fixation aux protéines plasmatiques. — Elle est variable selon le corticoïde :

- prednisolone : sa cinétique est non linéaire en raison d'une fixation variable :
 - sur l'albumine : faible affinité et forte capacité,
 - sur la transcortine : forte affinité et faible capacité ;
- prednisone : sa cinétique est linéaire :
 - sur l'albumine : forte fixation,
 - sur la transcortine : fixation presque nulle.

Métabolisme hépatique. — Les demi-vies d'élimination sont voisines pour les trois composés (2 à 4 heures) mais très inférieures aux demi-vies biologiques.

► Azathioprine

Absorption. — Absorption rapide et pratiquement complète.

Métabolisme. — L'azathioprine est rapidement transformée en 6-mercaptopurine. Cette dernière subit un métabolisme intracellulaire conséquent conduisant à des métabolites thiopuriques nucléotidiques actifs. Le principal métabolite retrouvé au niveau urinaire est l'acide 6-thiourique.

Élimination. — La demi-vie d'élimination est de 4 à 5 heures.

► Mycophénolate mofétil

Absorption. — Le mycophénolate mofétil est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité est d'environ 9 %.

Distribution. — L'acide mycophénolique, métabolite actif, est lié à 94 %, principalement à l'albumine plasmatique.

Métabolisme. — Le mycophénolate est rapidement hydrolysé en acide mycophénolique. L'acide mycophénolique subit un cycle entérohépatique conduisant à une augmentation secondaire de la concentration plasmatique d'acide mycophénolique. Il est métabolisé principalement en un métabolite glucuroconjugué inactif.

► Mycophénolate sodique

Absorption. — Après administration orale, l'absorption du mycophénolate sodique est quasiment complète. Le temps d'obtention de la concentration maximale est de 1,5 à 2 heures. La biodisponibilité est de 72 % environ.

Distribution. — Le volume de distribution est de 50 L. L'acide mycophénolique et son dérivé conjugué sont fortement liés aux protéines plasmatiques, à hauteur respectivement de 97 et 82 %.

Métabolisme. — Le dérivé conjugué (MPAG) est le principal métabolite de l'acide mycophénolique. Il est dénué d'activité biologique. Le MPAG excrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale en MPA, qui peut ensuite être réabsorbé. Environ 6 à 8 heures après administration, un second pic de concentration peut être observé.

Excrétion. — La demi-vie du MPA est de 12 heures environ, celle du MPAG d'environ 16 heures.

► Basiliximab

Distribution. — Le volume de distribution à l'équilibre relativement faible (en moyenne 8,6 L) témoigne de la haute affinité sélective du basiliximab pour le récepteur de l'IL2.

Élimination. — La demi-vie d'élimination est de 7 jours environ, la clairance totale d'environ 40 mL/h. Une variabilité interindividuelle d'environ 30 à 35 % a été observée.

► Daclizumab

Après administration par voie IV d'une dose de 1 mg/g, les pics de concentration plasmatiques sont de 20 à 30 µg/mL, les concentrations plasmatiques nécessaires pour inhiber l'activité biologique de l'IL2 étant de 5 à 10 mg/mL. La demi-vie d'élimination est d'environ 20 jours.

CRITÈRES DE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dont les objectifs sont d'une part, la prévention du phénomène de rejet et des complications associées et d'autre part, le traitement du rejet au stade le plus précoce comprend essentiellement deux stades :

- le traitement préventif du rejet comprenant la mise en place d'une polythérapie immunosuppressive et d'une prophylaxie antimicrobienne ;
- le traitement curatif du rejet de greffe.

TRAITEMENT PRÉVENTIF DU REJET DE GREFFE

Le traitement immunosuppresseur de référence est constitué d'une trithérapie associant ciclosporine, glucocorticoïdes et mycophénolate mofétil en première intention. Cependant, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'azathioprine et le mycophénolate sodique offrent aux prescripteurs des alternatives thérapeutiques intéressantes (Fernandez de Gatta, 2002 ; Billaud, 2004 ; Eisen, 2004 ; Fernandez-Valls, 2005 ; Lisik, 2006).

Le tacrolimus est indiqué dans le traitement du rejet rebelle corticorésistant après transplantation d'organe et dans la prévention du rejet de greffe en transplantation rénale et hépatique.

Le sirolimus est indiqué dans la prévention du rejet d'organe chez l'adulte présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

L'évérolimus est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.

L'azathioprine est indiquée en transplantation d'organes pour la prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. Elle est en général utilisée en deuxième intention en cas d'intolérance avec le mycophénolate mofétil.

Le mycophénolate sodique est indiqué en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

Les critères de choix sont définis par l'état physiopathologique et d'immunisation du patient, l'efficacité et la tolérance du traitement. Ils pourront être modulés en fonction de la nature de l'organe greffé et seront également fonction des « habitudes » des centres de transplantation. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation afin d'améliorer la qualité de vie et diminuer les effets indésirables à long terme. Une diminution des doses et l'association d'immunosuppresseurs d'action synergique sont les voies actuellement privilégiées.

Traitement d'induction

Le traitement d'induction mis en place consiste à utiliser temporairement de hautes doses d'immunosuppresseurs dans la période précoce post-transplantation. Un traitement bref avec des anticorps permet de diminuer ou modifier l'activité du système immunitaire du patient contre l'organe transplanté, et d'introduire plus tardivement des médicaments d'entretien dont la toxicité est importante.

Trois protocoles d'induction sont proposés : la quadruple thérapie, le traitement séquentiel conventionnel et le traitement séquentiel avec introduction différée de l'azathioprine.

► Quadruple thérapie

Association de quatre immunosuppresseurs : ciclosporine ou tacrolimus, mycophénolate ou azathioprine, corticoïde, anticorps. (Thervet, 1998 ; Deglis-Favre, 1993 ; Monly-Bardini, 1994).

Ciclosporine. — Le traitement est initié si possible d'emblée *per os* à la posologie de 6 à 15 mg/kg/j, avec décroissance progressive vers les doses d'entretien. La posologie est ajustée en fonction de l'état rénal du patient et de la valeur de la ciclosporinémie. Dans le cas où l'utilisation de la voie orale est impossible, une perfusion intraveineuse continue à la posologie de 3 à 5 mg/kg/jour peut être envisagée. La période du relais IV/*per os* est variable d'un individu à l'autre et présente un risque important du fait d'une variabilité liée à l'absorption de la ciclosporine.

Tacrolimus. — Le tacrolimus peut être utilisé en première intention dans la prévention du rejet de greffe en transplantation hépatique et rénale. La posologie préconisée est de 0,1 à 0,3 mg/kg/j *per os*.

Mycophénolate. — En transplantation rénale, le mycophénolate mofétil est administré *per os* à la posologie de 1 g deux fois par jour. En transplantation cardiaque, le mycophénolate mofétil a montré une supériorité sur le plan pronostic vital par rapport à l'azathioprine (Kobashigawa, 1998 ; Hosenpud, 2001). Les posologies recommandées sont de 500 mg deux fois par jour à J1, puis 1 g deux fois par jour à J2, puis 1,5 g deux fois par jour à partir de J3 si la tolérance est bonne. En transplantation hépatique, la voie intraveineuse est utilisée de J1 à J4 à la posologie de 1 g deux fois par jour, puis un relais *per os* à la posologie de 1,5 g deux fois par jour est préconisé. Le mycophénolate sodique peut être administré en transplantation rénale à la dose de 720 mg, deux fois par jour. Cette dose de mycophénolate sodique correspond, en équivalent d'acide mycophénolique (MPA), à la dose de 1 g deux fois par jour de mycophénolate mofétil.

Azathioprine. — Le début du traitement en peropératoire se fait *per os* avec des doses pouvant aller jusqu'à 5 mg/kg/j. Les posologies sont ensuite diminuées pour atteindre une dose d'entretien de 1 à 4 mg/kg/j en fonction de la tolérance clinique et hématologique du patient.

Évérolimus. — La posologie initiale recommandée pour la population générale de patients transplantés rénaux et de patients transplantés cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour, à débiter dès que possible après la transplantation.

Corticoides. — Les corticoïdes sont administrés pendant les deux premiers jours postgreffe par voie IV, puis le relais est pris *per os*. Les corticoïdes les plus utilisés sont la méthylprednisolone et la prednisolone. La posologie initiale *per os* est en moyenne de 1 mg/kg/j de J2 à J16, puis elle est diminuée progressivement pour atteindre en moyenne 0,25 mg/kg/j.

Anticorps. — La **thymoglobuline** est administrée par voie intraveineuse à la posologie de 1 à 1,5 mg/kg/j pendant 2 à 9 jours en transplantation rénale, pancréatique ou hépatique, et à la même posologie pendant 2 à 5 jours en transplantation cardiaque. La lymphoglobuline est moins utilisée. La posologie recommandée est de 10 mg/kg/j pendant 10 jours. Le **basiliximab** est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale à la posologie standard totale recommandée de 40 mg. Une première dose de 20 mg est administrée 2 h avant la transplantation. La deuxième dose de 20 mg est administrée 4 jours après la transplantation. Le **daclizumab** est indiqué en prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo chez les patients non hyperimmunisés. La dose recommandée est de 1 mg/kg. La dose initiale doit être administrée dans les 24 heures précédant la transplantation. La dose suivante et chaque dose ultérieure doivent être administrées à raison d'une dose tous les 14 jours, avec un total de 5 doses.

► Traitement séquentiel

Le traitement séquentiel conventionnel consiste en l'association de mycophénolate mofétil ou azathioprine, corticoïdes, anticorps antilymphocytaires, avec introduction différée de la ciclosporine ou du tacrolimus. Ce schéma a pour objectif de limiter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. Il est souvent utilisé en transplantation rénale afin de n'introduire l'inhibiteur de la calcineurine qu'à partir du moment où le rein a récupéré certaines fonctions, en général à partir du 5^e jour post-greffe. Les modalités d'administration des médicaments sont les mêmes que celles décrites pour la quadrithérapie. Un autre traitement séquentiel associant ciclosporine, corticoïdes, anticorps lymphocytaires et introduction différée de l'azathioprine entre les 30^e et 40^e jour post-greffe peut être proposé. Ce schéma est beaucoup moins utilisé actuellement du fait de l'utilisation du mycophénolate mofétil en première intention.

► Cas particulier du sirolimus

Dans la prévention du rejet d'organe lors d'une transplantation rénale, l'association du sirolimus à la ciclosporine microémulsion et aux glucocorticoïdes est une alternative intéressante. Une dose de charge de 6 mg est administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg par jour pendant 2 à 3 mois. La posologie est adaptée en fonction des concentrations résiduelles. L'utilisation concomitante d'anticorps antilymphocytaires n'a pas été testée lors des essais cliniques du sirolimus.

► Traitements adjuvants antimicrobiens

Un traitement prophylactique antibiotique pendant les 48 premières heures après la transplantation permet de prévenir les infections liées aux prélèvements et à la transplantation elle-même. Une association de β -lactamines (urédopénicilline, par exemple) et d'une fluoroquinolone administrée par voie IV à J1 et J2 peut être proposée. Une antibioprophylaxie à faible dose par le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou la ciprofloxacine au cours des 6 premiers mois posttransplantation est utile dans la prévention des infections urinaires et des infections opportunistes (*Listeria*, *Pneumocystis*, mycobactéries).

Le traitement préventif, antifongique et antiparasitaire repose sur l'administration dès J1 postopératoire d'amphotéricine B et d'une association à base de sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole ou sulfadoxine-pyriméthamine).

Une prophylaxie antivirale des infections à CMV ou herpès peut être entreprise pendant les 3 premiers mois posttransplantation, selon la sérologie du donneur et de celle du receveur, notamment à base d'aciclovir (ou valaciclovir) ou de ganciclovir (ou valganciclovir).

► Autres traitements adjuvants

La prévention de l'ulcère de stress est effectuée par la ranitidine. La cimétidine est moins utilisée de par le risque plus important d'interactions médicamenteuses qu'elle engendre. L'oméprazole ou l'ésoméprazole peuvent également être utilisés en particulier lorsque la posologie en corticoïdes est importante.

En transplantation cardiaque, l'utilisation de pravastatine à la posologie de 20 mg par jour la première semaine puis 40 mg par jour entraîne une diminution significative de la mortalité à un an.

Traitement d'entretien

Après 4 à 6 semaines post-transplantation, le protocole d'entretien associant classiquement une trithérapie ciclosporine, mycophénolate, corticoïde est le schéma le plus utilisé. Le tacrolimus, l'évérolimus, l'azathioprine représentent bien entendu des alternatives thérapeutiques à la ciclosporine et au mycophénolate en fonction de la nature de l'organe greffé, de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Des protocoles de conversion peuvent être instaurés dans le but de diminuer les effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs présents (néphrotoxicité de la ciclosporine, complication au long cours de la corticothérapie, leucopénie ou toxicité digestive du mycophénolate mofétil par exemple).

Lors d'un traitement par le sirolimus, la ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines. Les posologies de sirolimus devront alors être réadaptées en fonction des concentrations résiduelles.

Certains centres de transplantation arrêtent la ciclosporine après 6 mois post-transplantation, ce qui contribue à une amélioration de 20 à 30 % de la fonction rénale mais ce gain est contrebalancé par une incidence accrue d'épisodes de rejet. La mise en place d'une corticothérapie à fortes doses simultanément à l'arrêt de la ciclosporine permet de limiter les épisodes de rejet. L'arrêt des corticoïdes à partir du 6^e mois post-transplantation est préconisé par certaines équipes afin de limiter les complications. L'arrêt de la corticothérapie ne doit être envisagé que chez les patients ayant présenté peu ou pas d'épisodes de rejet.

Les protocoles de conversion sont à envisager avec prudence, aucun critère ne permettant de savoir chez quel patient la suppression d'un immunosuppresseur peut être faite en toute sécurité.

TRAITEMENT CURATIF DU REJET DE GREFFE

Malgré la mise en place d'un traitement préventif une crise de rejet peut survenir, le risque maximal se situant pendant la première année. Le traitement mis en œuvre est fonction de la gravité et de l'évolution du rejet (figure 61.3).

Le traitement du rejet de greffe repose sur la mise en place d'une corticothérapie à forte dose par voie parentérale. La méthylprednisolone à une posologie de 10 à 15 mg/kg/jour pendant trois jours est préconisée.

En cas de persistance de rejet, d'aggravation et dans les cas de rejet précoce dans le premier mois posttransplantation, des immunoglobulines antilymphocytaires sont associées à la corticothérapie à forte dose.

Lorsque le rejet est rebelle au traitement décrit ci-dessus, un traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD3 est mis en œuvre à raison de 5 mg/24 heures pendant 10 à 15 jours.

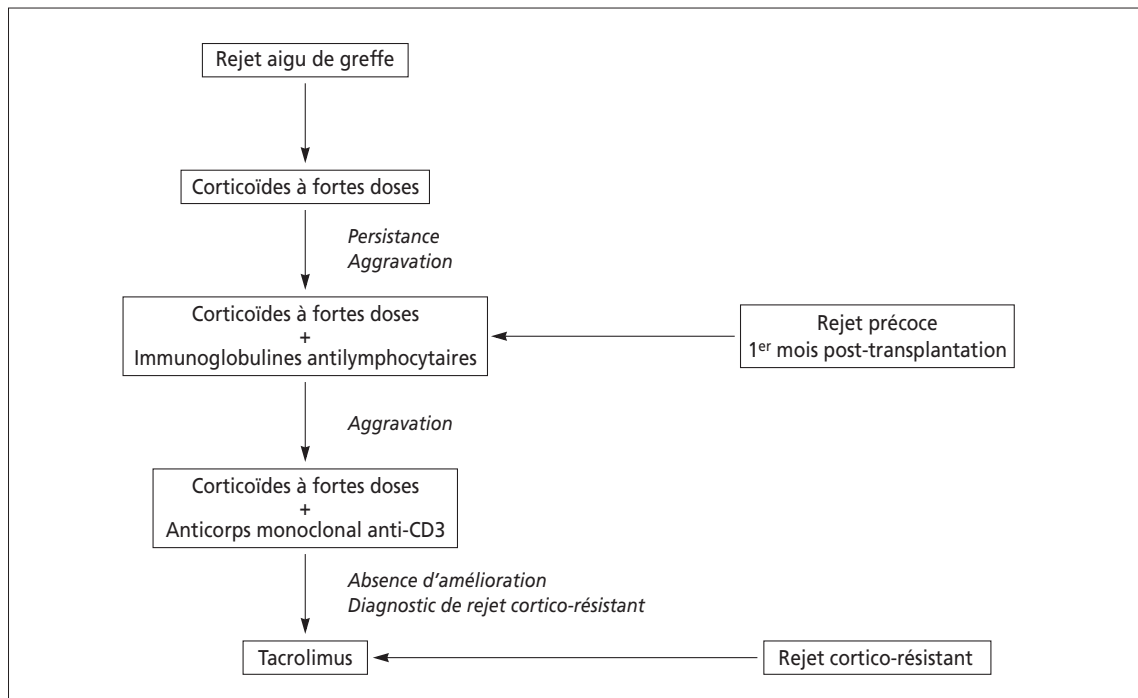


Figure 61.3. Critères de choix des immunosuppresseurs dans le traitement curatif du rejet aigu de greffe.

Le basiliximab est actuellement testé en cas de rejet de greffe à la place de l'OKT3, de par sa sélectivité d'action vis-à-vis des lymphocytes porteurs de la chaîne α du récepteur de l'IL2.

En cas d'absence d'amélioration par les corticoïdes à forte dose, les immunoglobulines antilymphocytaires ou l'anticorps monoclonal anti-CD3, un rejet corticorésistant réfractaire doit être suspecté et confirmé par l'examen histologique. Le traitement du rejet de greffe corticorésistant comprend le tacrolimus administré par voie orale à la posologie de 0,1 à 0,3 mg/kg/j. La voie IV ne sera utilisée que dans l'impossibilité absolue d'utiliser la voie orale.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

OPTIMISATION POSOLOGIQUE

Posologies et plans de prises

Les posologies, plans de prises et durée de traitement des médicaments prescrits dans la phase d'induction et la phase d'entretien de la thérapeutique préventive du rejet de greffe sont donnés dans le tableau 61.2. Les posologies et plans de prises dans le traitement curatif du rejet de greffe sont présentés dans le tableau 61.3.

Adaptation posologique

► Ciclosporine

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

Une surveillance thérapeutique par le dosage sanguin de la ciclosporine doit être instaurée lors de la mise en place du traitement (Cheymol, 1992).

Les justifications du suivi thérapeutique de la ciclosporinémie sont l'existence :

- d'une forte variabilité inter- et intra-individuelle de la pharmacocinétique de la ciclosporine,
- d'une relation entre concentrations sanguines et néphrotoxicité,
- d'un index thérapeutique étroit.

Enfin, des interactions médicamenteuses avec les médicaments classiquement utilisés chez les transplantés sont susceptibles de conduire à des modifications de la ciclosporinémie.

La valeur de la concentration minimale de ciclosporine déterminée juste avant l'administration d'une nouvelle dose (taux résiduel) était utilisée traditionnellement pour l'ajustement posologique après administration orale. Actuellement, divers auteurs recommandent un suivi thérapeutique pharmacologique basé sur le C2 (concentration 2 heures après la prise), afin de mieux apprécier l'intensité de l'absorption et d'obtenir une meilleure estimation de l'aire sous la courbe (Belitsky, 2000 ; Johnston, 2000).

TRANSPLANTATION

Tableau 61.2. Posologies et plans de prises dans le traitement immunosuppresseur préventif du rejet de greffe.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies	Durée
Traitement d'induction			
inhibiteurs de la calcineurine	ciclosporine IV	3 à 5 mg/kg/j	8 à 15 premiers jours post-transplantation
	ciclosporine <i>per os</i>	6 à 15 mg/kg/j	1 mois post-transplantation
	tacrolimus <i>per os</i>	0,1 à 0,3 mg/kg/j en 2 prises	1 mois post-transplantation
glucocorticoïdes	prednisolone	1 mg/kg/j	15 premiers jours post-transplantation
	méthylprednisolone IV	1 mg/kg/j	2 premiers jours post-transplantation
médicaments cytotoxiques	azathioprine	5 mg/kg/j en 1 prise	1 mois post-transplantation
	mycophénolate mofétil	2 à 3 g par jour en 2 prises	
	mycophénolate sodique	720 mg par jour en 2 prises	
inhibiteur de la mTOR	sirolimus	Dose charge 6 mg puis 2 mg/j	2 à 3 mois post-transplantation
	évérolimus	1,5 g par jour en 2 prises	
anticorps	thymoglobuline	1 à 1,5 mg/kg/j	2 à 9 jours
	lymphoglobulines	10 mg/kg/j	10 jours
	basiliximab	40 mg	20 mg dans les 2 h précédant la greffe et 20 mg 4 jours après la greffe
	daclizumab	1 mg/kg en 15 min	Dans les 24 heures précédant la greffe, puis tous les 14 jours, avec un total de 5 doses,
Traitement d'entretien			
inhibiteurs de la calcineurine	ciclosporine <i>per os</i>	2 à 6 mg/kg/j	
	tacrolimus <i>per os</i>	0,1 à 0,3 mg/kg/j	
Glucocorticoïdes	prednisolone <i>per os</i>	0,1 à 0,3 mg/kg/j	3 mois post-transplantation
	méthylprednisolone <i>per os</i>	0,5 mg/kg/j	3 mois post-transplantation
	méthylprednisolone <i>per os</i>	0,2 mg/kg/j	3 mois à 2 ans post-transplantation
	méthylprednisolone <i>per os</i>	0,1 mg/kg/j	2 à 3 ans post-transplantation
médicaments cytotoxiques	azathioprine	1 à 4 mg/kg/j en 1 prise	
	mycophénolate mofétil	2 à 3 g par jour en 2 prises	
	mycophénolate sodique	720 mg par jour en 2 prises	
inhibiteurs de la mTOR	sirolimus	8 mg/j	
	évérolimus	1,5 g/j en 2 prises	

Tableau 61.3. Posologies et plans de prises dans le traitement curatif du rejet de greffe.

Principes du traitement	Médicaments	Posologies	Durée
glucocorticoïdes	méthylprednisolone IV	10 à 15 mg/kg/j	3 jours
+ si échec			
anticorps polyclonaux	lymphoglobuline	10 à 20 mg/kg/j	Disparition des signes cliniques et biologiques
	thymoglobuline	1,5 mg/kg/j	3 à 14 jours
ou si échec			
anticorps monoclonal	muromonab CD3	5 mg/j	10 à 15 jours
ou si rejet corticorésistant			
inhibiteurs de la calcineurine	tacrolimus	0,1 à 0,3 mg/kg/j en 2 prises	

Lors d'administration par voie IV, la concentration moyenne à l'état d'équilibre est déterminée. Les fourchettes thérapeutiques pour le taux résiduel (C0) ou le C2 sont fonction du type de greffe, de la période de prescription et de l'état clinique et biologique du patient (Marquet, 2004a).

Les concentrations sanguines résiduelles (C0) préconisées en transplantation cardiaque, pulmonaire, hépatique et de moelle osseuse sont de 250 à 350 ng/mL dans la phase initiale du traitement, puis de 100 à 200 ng/mL après 3 mois à 1 an de traitement (Marquet, 2004a).

En transplantation rénale, des concentrations résiduelles (C0) de ciclosporine dans le sang total de 200 à 400 ng/mL sont retrouvées au cours des 15 premiers jours post-transplantation. Les concentrations cibles recherchées diminuent ensuite pour atteindre une fourchette de 125 à 275 ng/mL chez les patients présentant une fonction rénale satisfaisante au cours des 2^e et 3^e mois de traitement. Chez les patients présentant un fonctionnement rénal médiocre, un maintien de concentration de ciclosporine dans la fourchette de 100 à 125 ng/mL est recommandé. Entre 3 et 6 mois, la fourchette préconisée est de 100 à 200 ng/mL. Entre 6 mois et un an post-transplantation, elle est de 100 à 150 ng/mL. Au-delà d'un an, un maintien des concentrations résiduelles de ciclosporine entre 75 et 150 ng/mL est proposé (Marquet, 2004a).

En transplantation hépatique, la fourchette thérapeutique du C2 est de 0,8 à 1,2 mg/L pendant les 6 premiers mois post-greffe et de 0,6 à 1,0 mg/L pendant les 6 mois suivants. En transplantation rénale, la fourchette thérapeutique du C2 est de 1,4 à 2 mg/L le premier mois, de 1,2 à 1,8 mg/L le 2^e mois et atteint 0,7 à 1 mg/L entre 6 mois et un an post-transplantation. En transplantation cardiaque, il n'existe pas à l'heure actuelle de fourchette thérapeutique proposée pour la concentration 2 h après l'administration (Marquet, 2004a).

La fréquence des dosages est fonction du temps écoulé depuis la greffe et de l'état du patient. Pendant les 4 premières semaines post-transplantation, période où le risque de rejet est le plus élevé, la ciclosporinémie est déterminée tous les 2 à 3 jours. La fréquence est diminuée progressivement pour atteindre un contrôle tous les 15 jours ou tous les mois après 3 mois de traitement. En cas de modification de posologie, d'apparition de signes de surdosage ou d'associations médicamenteuses, une détermination de la ciclosporinémie doit être systématiquement réalisée.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des résultats des dosages sanguins de ciclosporine et de l'état clinique du patient (rejet du greffon, effets indésirables de la ciclosporine).

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

Les interactions médicamenteuses observées avec la ciclosporine sont :

- soit d'ordre pharmacocinétique entraînant une augmentation ou une diminution de la ciclosporinémie ;
- soit d'ordre pharmacodynamique conduisant à une néphrotoxicité ou à une immunosuppression additive.

Les principales interactions médicamenteuses cliniquement significatives décrites avec la ciclosporine sont présentées dans le tableau 61.4.

En cas d'instauration d'un traitement susceptible d'interférer avec la ciclosporine, un contrôle des concentrations sanguines de ciclosporine et de la fonction rénale doit être envisagé, de même qu'une adaptation éventuelle de la posologie en fonction des résultats observés. Ces interférences ne doivent pas faire renoncer à un traitement efficace (tuberculose, par exemple).

► Tacrolimus

• Mise en route d'un traitement et adaptation posologique

La posologie du tacrolimus doit être adaptée en fonction de la concentration sanguine résiduelle. La concentration ne doit pas dépasser 15 ng/mL afin de réduire l'incidence et la sévérité des effets néphrotoxiques et neurotoxiques du médicament.

L'adaptation posologique du tacrolimus est basée sur :

- l'évaluation clinique du patient : signes de rejet et tolérance ;
- la fonction hépatique : une diminution de la dose doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique ;
- les concentrations sanguines de tacrolimus. (Hughes, 1995 ; Peters, 1993).

Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées quotidiennement au cours de la première semaine, une fois par semaine lors de la mise en place du traitement (premier mois), puis à raison d'un contrôle une fois par mois au cours du traitement d'entretien. Une surveillance systématique des concentrations doit être réalisée lors de modification de posologie ou du protocole d'immunosuppression et en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'induire des interactions médicamenteuses.

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques sont observées avec le tacrolimus. Elles entraînent :

- une diminution des concentrations sanguines de tacrolimus (rifampicine, rifabutine, phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, éfavirenz, névirapine, millepertuis par voie orale) ;
- ou une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus (érythromycine, clarithromycine, pristinamycine, quinupristine-dalfopristine, itraconazole, fluconazole, kétoconazole, voriconazole, nicardipine, diltiazem, vérapamil, antiprotéases, oméprazole, lansoprazole, stiripentol, danazol).

Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique avec synergie des effets néphrotoxiques (ciclosporine, amphotéricine B, aminosides, melphalan, AINS) ou des effets immunodépresseurs (globulines antilymphocytaires, cytostatiques) et des effets hyperkaliémiques

TRANSPLANTATION

Tableau 61.4. Principales interactions médicamenteuses observées avec la ciclosporine.

Interactions pharmacocinétiques			
Augmentation de la ciclosporinémie		Diminution de la ciclosporinémie	
antibiotiques	érythromycine (AD) autres macrolides (PE) quinupristine-dalfopristine (PE) pristinamycine (PE) imidazolés (PE)	antituberculeux	rifampicine (PE) rifabutine (PE)
antifongiques	nicardipine (PE)	anticonvulsivants	phénobarbital (PE) carbamazépine (PE) phénytoïne (PE) primidone (PE)
inhibiteurs calciques	diltiazem (PE) vérapamil (PE) lercanidipine (PE) méthylprednisolone (PC)	antibiotiques	triméthoprim IV (PC) clindamycine (PE)
corticoides		antiviraux	éfavirenz (PE) névirapine (PE)
antiprotéases (PE)		millepertuis (voie orale) (CI)	
antiarythmiques	amiodarone (PE)	antihormone de croissance	octréotide (PE) lanréotide (PE)
anti H2	cimétidine > 800 mg/j (PC)		orlistat (AD)
antigonadotrope	danazol (PE)	agent antiobésité	bosentan (CI)
antiépileptiques	stiripentol (CI)	antihypertenseur	ticlopidine (PE)
		antiagrégant plaquettaire	
Interactions pharmacodynamiques			
Néphrotoxicité additive		Immunosuppression additive	
antifongiques	amphotéricine B (PC)	immunoglobulines antilymphocytaires (PC)	
antibiotiques	aminosides (PC) triméthoprim <i>per os</i> (PC) cimétidine > 800 mg/j (PC) rosuvastatine (CI) méthotrexate (PE)	cytotoxiques (PC)	
anti-H2			
hypocholestérolémiant			
antimétabolite			
AINS (PC)			
diurétiques thiazidiques (PC)			

CI : contre indication ; AD : association déconseillée ; PE : précaution d'emploi ; PC : à prendre en compte

(diurétiques hyperkaliémiant, sels de potassium) sont également observées.

En cas d'association, un ajustement posologique doit être envisagé en prenant en compte l'état clinique et la valeur de la concentration résiduelle de tacrolimus.

► Sirolimus

• Mise en route du traitement et adaptation posologique

La posologie du sirolimus est adaptée en fonction des signes cliniques, des biopsies tissulaires, des paramètres biologiques et des concentrations résiduelles dans le sang total. Pendant la phase d'induction où le sirolimus est administré simultanément avec la ciclosporine, des concentrations de 4 à 12 ng/mL sont requises. Lors du traitement d'entretien avec arrêt de la ciclosporine, la posologie du sirolimus est augmentée afin d'obtenir des concentrations comprises entre 12 et 20 ng/mL.

Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total devront être étroitement surveillées :

– chez les patients présentant une insuffisance hépatique ;

- lorsque des médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés concomitamment, ainsi qu'à l'arrêt de leur administration ;
- lorsque la posologie de ciclosporine est diminuée ou arrêtée ;
- en cas de changement de formulation.

• Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique sont observées avec le sirolimus. Elles entraînent :

- une diminution des concentrations de sirolimus (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) ;
- ou une augmentation des concentrations de sirolimus (kétoconazole, voriconazole, itraconazole, fluconazole, clotrimazole, tétracycline, clarithromycine, érythromycine, troléandomycine, diltiazem, vérapamil, nicardipine, bromocriptine, cimétidine, donazol, antiprotéases).

L'adaptation posologique doit se faire en fonction des concentrations résiduelles et de la clinique.

► Évérolimus

• **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

La posologie de l'évérolimus est adaptée en fonction des concentrations sanguines, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation clinique. Les ajustements posologiques peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle. La posologie de l'évérolimus est adaptée pour obtenir des concentrations dans le sang total comprises entre 3 et 8 ng/mL. Une surveillance régulière des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total est recommandée :

- chez les patients présentant une insuffisance hépatique ;
- lors de l'administration concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur puissant du CYP 3A4 ;
- lors d'un changement de formulation de ciclosporine ou en cas modification de la posologie de ciclosporine.

• **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique sont observées avec l'évérolimus. Elles entraînent :

- une diminution des concentrations d'évérolimus (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, éfavirenz, névirapine, millepertuis) ;
- ou une augmentation des concentrations d'évérolimus (fluconazole, érythromycine, diltiazem, vérapamil, nicardipine, antiprotéases, ciclosporine).

L'adaptation posologique doit se faire en fonction des concentrations résiduelles et de la clinique.

► Mycophénolate

• **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

La posologie de mycophénolate mofétil ou de mycophénolate sodique est adaptée en fonction de la clinique. L'apparition d'une leucopénie nécessite une réduction de posologie. Une surveillance thérapeutique par le dosage du métabolite, l'acide mycophénolique, est nécessaire. La zone cible d'AUC_{0-12h} actuellement recommandée est de 30 à 60 h.mg/L (Marquet, 2004b).

Une valeur faible de l'AUC (0-12) du métabolite est corrélée avec un risque élevé de rejet, alors qu'une valeur élevée de l'AUC (0-12) peut augmenter la toxicité du mycophénolate. La détermination de l'AUC (0-12) du métabolite et l'utilisation de la pharmacocinétique de population peuvent ainsi permettre d'aider les cliniciens à adapter les posologies de mycophénolate en limitant le phénomène de rejet (Johnson, 1999 ; Mourad, 2001). D'autre part, le dosage de l'acide mycophénolique glucuroconjugué peut également être intéressant. En effet, de par le cycle entérohépatique, l'acide mycophénolique glucuroconjugué est hydrolysé en acide mycophénolique, pouvant entraîner un deuxième pic de concentration. Enfin, des études sont actuellement en cours pour déterminer la pertinence d'un dosage de la forme libre de l'acide mycophénolique et de son dérivé conjugué.

• **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Une augmentation des concentrations de l'acide mycophénolique glucuroconjugué est observée lors de l'administration concomitante d'aciclovir ou de ganciclovir et de mycophénolate mofétil ou de mycophénolate sodique, due à une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire.

Les antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium entraînent une diminution de l'absorption du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique. D'autre part, une diminution de l'aire sous la courbe du MPA est observée lors de l'administration concomitante de fer, du fait d'une chélation de l'acide mycophénolique dans la lumière intestinale. La cholestyramine entraîne une diminution significative de la concentration en acide mycophénolique par interruption du cycle entérohépatique. Tous les médicaments interférant avec le cycle entérohépatique sont donc susceptibles de diminuer l'efficacité de l'acide mycophénolique. En particulier, le métronidazole, en détruisant les bactéries anaérobies intestinales, entraîne une diminution de l'aire sous la courbe de l'acide mycophénolique et de son dérivé conjugué, par suppression du cycle entérohépatique. Enfin, il existe une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique, médiée par la Pgp lors de l'association de l'acide mycophénolique à la ciclosporine, entraînant une diminution de la concentration résiduelle et de l'aire sous la courbe du mycophénolate (Filler, 2001). Le schéma posologique standard est donc celui qui a été validé sous ciclosporine. Lors de la conversion de la ciclosporine en tacrolimus, la perte de l'interaction médicamenteuse pharmacocinétique doit conduire à la diminution de la posologie d'acide mycophénolique (Billaud, 2004). L'adaptation posologique doit se faire en fonction de la clinique.

► Azathioprine

• **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

La posologie d'azathioprine est essentiellement ajustée en fonction de la tolérance au traitement. Une diminution de posologie doit être envisagée lorsque le nombre de leucocytes est inférieur à 3 giga/L. L'apparition de signes d'hépatotoxicité justifie la réduction de posologie, voire l'arrêt du traitement. La détermination des concentrations d'azathioprine en vue de l'adaptation posologique ne présente aucun intérêt du fait de sa métabolisation très rapide.

La stratégie d'optimisation de la thérapeutique par l'azathioprine consiste dans un premier temps à déterminer le phénotype de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) afin de définir le schéma posologique initial (Lennard, 1989 ; Lennard, 1998 ; Chocair 1992). La détermination des concentrations intra érythrocytaires des métabolites thiopuriques en particulier des nucléotides de la 6-thioguanine (6-TGN) permet d'optimiser la thérapeutique et d'évaluer l'observance du traitement (Lennard, 1984 ; Schultz, 1995 ; Dervieux, 1998 ; Duley, 2005).

- **Interactions médicamenteuses et adaptations posologiques**

L'association avec l'allopurinol conduit à une insuffisance médullaire réversible mais pouvant être sévère. Cette association justifie une diminution de la posologie d'azathioprine des 2/3 ou des 3/4 de la dose habituelle. L'association avec des médicaments myélotoxiques doit justifier une surveillance accrue par la NFS et un ajustement posologique de l'azathioprine devra être discuté en fonction des résultats hématologiques. Il en est de même de l'association au ganciclovir.

► Glucocorticoïdes

- **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

L'adaptation de posologie des corticoïdes se fait en fonction de la clinique : risques de rejet et tolérance du traitement avec, en particulier, les complications inhérentes à la corticothérapie au long cours. En raison de l'absence de relation concentration/efficacité, la surveillance thérapeutique pour le dosage du médicament ne présente aucun intérêt.

- **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

L'administration concomitante de glucocorticoïdes et de topiques gastro-intestinaux entraîne une diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. L'association de médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine) est susceptible d'induire une diminution des concentrations de corticoïdes par augmentation de leur métabolisme. En cas d'association, une adaptation de la posologie des corticoïdes doit être envisagée en fonction de la clinique.

► Globulines antilymphocytaires

- **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

La posologie est adaptée en fonction de la clinique. Une adaptation de posologie est préconisée en fonction de la numération des globules rouges, leucocytes et plaquettes. Une réduction de posologie doit être envisagée en cas de survenue de thrombopénie en début de traitement.

- **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Aucune interaction médicamenteuse susceptible d'entraîner un ajustement posologique n'a été décrite.

► Anticorps anti-CD3

- **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

La posologie du muromonab est ajustée en fonction de la clinique. L'efficacité est appréciée par la détermination des concentrations plasmatiques d'OKT3 (valeurs cibles qui doivent être supérieures ou égales à 800 ng/mL) et la numération des lymphocytes T-CD3 qui doit être inférieure à 25 cellules/mm³.

- **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Aucune interaction médicamenteuse susceptible d'induire un ajustement posologique n'a été décrite.

► Basiliximab

- **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

La posologie standard est de 20 mg dans les 2 heures précédant la transplantation et de 20 mg supplémentaires 4 jours après la transplantation.

- **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Aucune interaction médicamenteuse susceptible d'induire un ajustement posologique n'a été décrite.

► Daclizumab

- **Mise en route du traitement et adaptation posologique**

Chez l'adulte, une dose de 1 mg/kg est administrée en 15 min dans les 24 heures qui précèdent la transplantation. Cinq doses supplémentaires sont injectées ultérieurement à raison d'une dose tous les 15 jours.

- **Interactions médicamenteuses et adaptation posologique**

Aucune interaction médicamenteuse susceptible d'induire un ajustement posologique n'a été décrite.

OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION

Comme cela a été décrit précédemment, la voie parentérale est surtout utilisée lors de la phase initiale du traitement préventif du rejet de greffe et représente la voie d'administration privilégiée du traitement curatif du rejet de greffe. Les principaux éléments à considérer en terme de modalités d'administration sont les suivants :

► Ciclosporine

La solution buvable de ciclosporine doit être diluée juste avant l'administration dans un récipient en verre (éviter un récipient en plastique) avec une boisson froide. Il est formellement déconseillé de boire du jus de pamplemousse en raison d'une augmentation de la biodisponibilité de la ciclosporine. Compte tenu de réactions anaphylactoïdes avec la voie intraveineuse, cette dernière doit être réservée aux cas où l'administration orale est impossible. Dans le cas d'administration par perfusion IV, il convient de surveiller particulièrement les patients ayant déjà été traités par injection ou perfusion IV d'un médicament contenant de l'huile de ricin polyoxyéthylénée. Cet excipient contenu dans les ampoules injectables de ciclosporine est susceptible d'entraîner des réactions anaphylactoïdes. La solution injectable est incompatible avec le polychlorure de vinyle, et doit être diluée dans un récipient en verre uniquement.

► Tacrolimus

Per os, le tacrolimus doit être administré à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas. La prise de jus de pamplemousse est à éviter. Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à un peu d'eau froide pour être administré par sonde nasogastrique. La voie IV ne sera utilisée que dans l'impossibilité d'utiliser la voie orale. Le relais par voie orale sera pris dès que possible, l'incidence des effets indésirables étant plus faible lors d'administration orale. La solution injectable de tacrolimus doit être diluée dans une solution de glucose à 5 % ou une solution physiologique dans des flacons en verre ou polyéthylène. La solution injectable est incompatible avec le polychlorure de vinyle. La solution pour perfusion contient de l'huile de ricin hydrogénée polyéthylénée pouvant être responsable de chocs anaphylactiques.

► Mycophénolate mofétil

La prise de mycophénolate mofétil est recommandée à jeun en raison d'une diminution de la concentration plasmatique maximale de l'acide mycophénolique lors de la prise concomitante de nourriture.

► Mycophénolate sodique

Le mycophénolate sodique peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients peuvent choisir l'une ou l'autre option, mais une fois ce choix effectué, ils doivent s'y conformer. Les comprimés ne doivent pas être écrasés afin de préserver l'intégrité de l'emballage gastrorésistant.

► Azathioprine

Il est conseillé de prendre les comprimés d'azathioprine au cours des repas afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux. La voie parentérale ne doit être utilisée que lorsque la voie orale n'est pas possible et doit être interrompue dès que la thérapie par voie orale est tolérée.

► Sirolimus

Le jus de pamplemousse ou tout autre liquide autre que l'eau ou le jus d'orange, doivent être évités pour diluer le sirolimus. Un intervalle de 4 heures avec la prise de ciclosporine doit être respecté. L'administration du sirolimus par rapport au repas doit être fixe : soit toujours au moment des repas, soit toujours en dehors des repas.

► Évérolimus

L'évérolimus doit toujours être administré par voie orale, en 2 prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion, soit toujours pendant le repas, soit toujours en dehors du repas. Le pamplemousse est à proscrire.

► Corticoïdes

L'administration de corticoïdes par voie orale se fera de préférence le matin afin de respecter la sécrétion physiologique du cortisol.

L'administration par voie IV directe doit être réalisée en injection lente.

► Immunoglobulines antilymphocytaires

L'administration doit être réalisée par voie veineuse centrale. L'administration des immunoglobulines doit être précédée d'une injection IV d'un antihistaminique de synthèse une heure avant l'injection. La perfusion doit se faire en 8 à 12 heures.

► Anticorps anti-CD3

L'administration doit se faire par voie IV directe rapide (moins d'une minute). Il est déconseillé d'ajouter d'autres médicaments ou substances au muromonab ou de les injecter simultanément par la même voie veineuse.

► Basiliximab

La solution reconstituée peut être administrée soit en injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion pendant 20 à 30 min. La solution ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments et doit être administrée séparément.

► Daclizumab

La solution reconstituée est administrée sur une période de 15 min par voie veineuse périphérique ou centrale.

PRÉVENTION DE L'IATROPATHOLOGIE

Prévention des risques majeurs

► Contre-indications

• Contre-indications communes
à tous les immunosuppresseurs

Les contre-indications sont les antécédents d'hypersensibilité au médicament administré et la femme enceinte ou qui allaite.

• Ciclosporine

La ciclosporine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à l'huile de ricin polyéthylénée (pour la forme parentérale)

• Tacrolimus

Le tacrolimus est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à d'autres macrolides, à l'huile de ricin hydrogénée polyéthylénée (pour la forme parentérale) ou à l'un des composants des gélules.

• Corticoïdes

Tout état infectieux non contrôlé par un traitement spécifique contre-indique l'utilisation des corticoïdes par voie générale.

• Immunoglobulines antilymphocytaires

Toute infection sévère ou infection virale évolutive contre-indique l'utilisation du produit.

• Anticorps anti-CD3

Le muromonab est contre-indiqué chez les patients présentant des titres d'anticorps anti OKT3 murin supérieurs ou

TRANSPLANTATION

égaux à 1/1000, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque non compensée ou une surcharge liquidienne, chez les patients présentant une hypertension non contrôlée et chez les patients avec antécédents convulsifs ou prédisposés aux convulsions.

► Associations médicamenteuses à proscrire

Les interactions médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées, considérées comme cliniquement significatives sont présentées dans le tableau 61.5.

Tableau 61.5. Interactions médicamenteuses des médicaments immunosuppresseurs de niveau « contre-indication » et « associations déconseillées ».

		Niveaux	Mécanismes
corticoïdes par voie générale	médicaments provoquant des torsades de pointes	AD	Astémizole, bépripil; érythromycine IV; halofantrine; pentamidine; sparfloxacine; sultopride; terféladine; vincamine : effet hypokaliémiant des corticoïdes favorisant les torsades de pointes provoqués par les autres médicaments
ciclosporine	millepertuis (voie orale)	CI	Diminution des concentrations et de l'efficacité de la ciclosporine, voire annulation de l'effet, avec risque de rejet de greffe
	stiripentol	CI	Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique
	bosentan	CI	Diminution importante des concentrations sanguines de ciclosporine et augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan
	rosuvastatine	CI	Risque majoré d'effets indésirables concentration-dépendants à type de rhabdomyolyse ou de néphrotoxicité par diminution du métabolisme de la rosuvastatine
	orlistat	AD	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale, avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Prendre l'orlistat à distance de la ciclosporine (au moins 3 heures) et faire un contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine
	diurétiques hyperkaliémiants	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	sels de potassium	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	érythromycine	AD	Augmentation des concentrations en ciclosporine et de la créatininémie par inhibition du métabolisme de la ciclosporine
	nifédipine	AD	Risque d'addition des effets indésirables à type de gingivopathies
		Niveaux	Mécanismes
tacrolimus	kétoconazole	CI	Augmentation importante des concentrations de tacrolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
	millepertuis (voie orale)	CI	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité du tacrolimus (voire annulation de l'effet) avec risque de rejet de greffe
	stiripentol	CI	Augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
	diurétiques hyperkaliémiants	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	sels de potassium	AD	(Sauf en cas d'hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)
	itraconazole	AD	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme et d'augmentation de la créatininémie. En cas d'association de ces deux composés, la fonction rénale doit être surveillée ainsi que les concentrations plasmatiques de tacrolimus
	érythromycine, clarithromycine	AD	Augmentation des concentrations en tacrolimus et de la créatininémie par inhibition du métabolisme du tacrolimus

Prévention des effets indésirables

► Ciclosporine

Insuffisance rénale

QUE FAIRE ? Le dysfonctionnement rénal qui survient en phase posttransplantation (1 à 6 mois) peut être corrigé par un ajustement posologique approprié.

Hypertension artérielle

QUE FAIRE ? L'hypertension, rarement majeure, répond de façon peu satisfaisante au traitement antihypertenseur classique. Les antagonistes calciques ne présentant pas d'interaction avec la ciclosporine sont souvent utilisés.

Troubles hépatiques. — Ils se manifestent par une élévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques et, rarement, par une hépatotoxicité avec ictère et cytolysé.

QUE FAIRE ? La confirmation d'une insuffisance hépatique justifie un ajustement posologique.

Troubles neurologiques. — Ils sont caractérisés par le tremblement des extrémités, des paresthésies, des crises convulsives.

QUE FAIRE ? Les tremblements et les paresthésies sont des effets généralement mineurs observés surtout en début de traitement. Ils sont dépendants de la dose. La survenue de crise convulsive justifie la prescription d'une médication anticonvulsivante.

Troubles gastro-intestinaux. — Ils se manifestent par une anorexie, des nausées, des vomissements.

QUE FAIRE ? Ces effets sont peu fréquents et ne justifient pas l'arrêt du traitement.

Hypertrophie gingivale

QUE FAIRE ? Il faut conseiller une bonne hygiène buccale.

► Tacrolimus

Les effets indésirables sont proches de ceux retrouvés avec la ciclosporine.

Insuffisance rénale

QUE FAIRE ? Un ajustement posologique approprié permet de limiter l'atteinte rénale.

Troubles cardiovasculaires. — Ils se manifestent par une hypertension et une tachycardie.

QUE FAIRE ? L'hypertension modérée peut être contrôlée par une réduction de posologie et, éventuellement, un traitement antihypertenseur approprié.

Troubles neurologiques. — Des maux de tête, des tremblements, des paresthésies, une insomnie, et plus rarement, des convulsions, de l'anxiété les caractérisent.

QUE FAIRE ? Ces troubles sont fréquemment retrouvés et peuvent être contrôlés par une diminution de la dose de tacrolimus.

Troubles du métabolisme glucidique. — Ils se manifestent par une hyperglycémie, un diabète sucré.

QUE FAIRE ? Des mesures hygiéno-diététiques peuvent permettre de contrôler les hyperglycémies modérées. La survenue d'un diabète justifie la mise en place d'une insulinothérapie.

Troubles gastro-intestinaux. — Ils apparaissent sous la forme de nausées, de douleurs abdominales, de vomissements.

QUE FAIRE ? Ces effets sont fréquents et ne justifient pas l'arrêt du traitement.

Troubles hématologiques. — Ils se manifestent par une anémie, une thrombopénie, une leucopénie.

QUE FAIRE ? Ces troubles justifient un ajustement posologique.

Troubles hépatiques. — Ils entraînent une augmentation de la bilirubine, des enzymes hépatiques.

QUE FAIRE ? Ajustement de la posologie de tacrolimus. S'il existe des signes d'insuffisance hépatique, l'arrêt du traitement est recommandé.

L'ensemble des effets indésirables décrits ci-dessus peut traduire un surdosage éventuel en tacrolimus. Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive parallèlement à la surveillance des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus.

► Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique

Les effets indésirables les plus significatifs sont les troubles généraux et les troubles hépatiques.

Troubles généraux. — Fièvre, douleurs diffuses, céphalées, asthénie les caractérisent.

Troubles hématologiques. — Ils se manifestent par une anémie, une leucopénie, une thrombopénie, une anémie hypochrome, une leucocytose.

QUE FAIRE ? Ces troubles justifient une réduction de posologie, voire un arrêt de traitement. Une surveillance régulière de la NFS doit être instaurée.

Troubles gastro-intestinaux. — Ils se présentent sous la forme de diarrhées, de vomissements, de constipation, de nausées, de dyspepsie, de candidose buccale.

QUE FAIRE ? Ces effets assez fréquents doivent conduire à une diminution de posologie.

Troubles métaboliques. — Ces troubles sont l'hyper- ou hypokaliémie, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, les œdèmes.

Troubles du système nerveux. — Ils se caractérisent par des vertiges, des insomnies, des tremblements.

QUE FAIRE ? Ces effets sont peu fréquents.

► Azathioprine

Troubles hématologiques. — Ils se manifestent par une leucopénie, des thrombopénies, des anémies, une macrocytose, une mégalo-blastose et une hypoplasie médullaire.

QUE FAIRE ? Ces effets indésirables fréquents sont dose-dépendants. Leur apparition justifie une réduction de la posologie, voire un arrêt du traitement.

Troubles gastro-intestinaux. — Nausées, vomissements les caractérisent.

QUE FAIRE ? La prise du médicament au cours des repas permet d'éviter la survenue de ces troubles qui sont rares.

Manifestations d'hypersensibilité. — Ces manifestations exceptionnelles se traduisent habituellement par de la fièvre associée à des vertiges, des frissons, des vomissements, des myalgies, une éruption cutanée, une hépatite, une pancréatite, une hypotension.

QUE FAIRE ? La survenue de ces manifestations impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Troubles hépatiques. — Ils se manifestent par une cholestase et une altération de la fonction hépatique.

QUE FAIRE ? Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

► Sirolimus

Troubles du métabolisme et de la nutrition. — Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie ; élévation de la LDH.

QUE FAIRE ? Le bilan lipidique doit être surveillé régulièrement. Si besoin, des mesures telles que régime, exercice physique ou administration d'hypolipémiants doivent être prises.

Insuffisance rénale

QUE FAIRE ? Surveiller la fonction rénale, et adapter les posologies de sirolimus.

Autres effets indésirables notés lors des essais cliniques. — Tachycardie, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, arthralgie, nécrose osseuse, épistaxis, pneumonie, éruption cutanée, infection urinaire.

► Évérolimus

Troubles du métabolisme et de la nutrition. — hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie.

QUE FAIRE ? Le bilan lipidique doit être surveillé régulièrement. Si besoin, des mesures telles que régime, exercice physique ou administration d'hypolipémiants doivent être prises.

Insuffisance rénale.

QUE FAIRE ? Surveiller la fonction rénale, et adapter les posologies d'évérolimus.

Troubles hématologiques. — Ils se manifestent par une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie.

QUE FAIRE ? Ces effets étant dose-dépendants, une adaptation de posologie de l'évérolimus est requise.

Troubles hépatiques. — augmentation de la bilirubinémie, diminution de l'albuminémie et allongement du taux de prothrombine.

QUE FAIRE ? Une diminution des posologies de l'évérolimus est requise.

Autres effets indésirables notés lors des essais cliniques. — douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, hypertension, troubles cutanés.

► Corticoïdes

Désordres hydro-électrolytiques. — La corticothérapie engendre fréquemment une hypokaliémie par fuite potassique et une rétention hydrosodée pouvant provoquer une hypertension artérielle, voire une insuffisance cardiaque congestive.

QUE FAIRE ? La kaliémie doit être surveillée régulièrement et une hypokaliémie franche doit entraîner la prescription de sels potassiques par voie orale pour compenser. Une restriction sodée doit être entreprise même lors de doses modérées de corticoïdes. L'apport sodé provenant de la thérapeutique doit être pris en compte.

Troubles osseux. — Un trouble du métabolisme phosphocalcique conduit souvent à une ostéoporose.

QUE FAIRE ? Un régime riche en calcium ou une supplémentation en calcium *per os* et vitamine D peut permettre de prévenir l'ostéoporose.

Troubles digestifs. — Les corticoïdes peuvent entraîner des ulcères gastroduodénaux et des hémorragies ulcéreuses et des perforations d'ulcères.

QUE FAIRE ? En cas d'antécédents ulcéreux, une fibroscopie de la muqueuse gastroduodénale doit être réalisée. En cas d'ulcères et si la corticothérapie est indispensable, un traitement antiulcéreux doit être prescrit de façon concomitante.

Troubles métaboliques. — Ils peuvent provoquer une intolérance au glucose et entraîner les manifestations d'un diabète sucré latent.

QUE FAIRE ? Le diabète sucré n'est pas une contre-indication de la corticothérapie. En revanche, une corticothérapie peut déséquilibrer un traitement antidiabétique en cours et nécessiter un ajustement des posologies des antidiabétiques.

Troubles endocriniens. — Les corticoïdes provoquent une inertie de la sécrétion d'ACTH créant une insuffisance cortisolique et peuvent entraîner un syndrome de Cushing iatrogène, de façon parfois définitive.

QUE FAIRE ? Ce point doit être particulièrement contrôlé, notamment en cas de stress chirurgical ou traumatique.

Troubles neuropsychiques. — Ils entraînent fréquemment des états d'excitation avec euphorie et troubles du sommeil.

QUE FAIRE ? Les troubles du sommeil peuvent être évités en prescrivant les glucocorticoïdes plutôt en début de journée (qui a en outre l'intérêt d'être plus physiologique car similaire à la sécrétion physiologique matinale du cortisol).

Phénomène de rebond. — Il s'observe après un traitement de longue durée en cas d'arrêt brutal de la thérapeutique.

QUE FAIRE ? En cas d'arrêt de traitement, celui-ci doit se faire de façon très progressive en diminuant régulièrement la posologie.

► Immunoglobulines antilymphocytaires

Maladie sérique. — Elle se manifeste par de la fièvre, de l'urticaire, de l'arthrite.

QUE FAIRE ? La mise en place d'un traitement corticoïde, antihistaminique est nécessaire.

Thrombopénie

QUE FAIRE ? Une thrombopénie sévère justifie l'administration conjointe de concentrés plaquettaires.

Choc anaphylactique

QUE FAIRE ? Il convient d'arrêter immédiatement le traitement. Toute nouvelle administration sera contre-indiquée.

► Anticorps anti-CD3

Néoplasies. — Elles se manifestent par les maladies lymphoprolifératives (lymphadénopathie, hyperplasie bénigne polyclonale des lymphocytes B, lymphomes monoclonaux malins).

QUE FAIRE ? Il faut les traiter.

Réactions d'hypersensibilité. — Elles sont caractérisées par une éruption, un prurit voire un choc anaphylactique.

QUE FAIRE ? Il convient d'arrêter le traitement.

► Basiliximab

Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, les effets indésirables observés chez les patients traités par la dose standard de basiliximab se sont révélés similaires à ceux observés chez les patients traités par le placebo et ont été ceux dus à la pathologie sous-jacente, à l'administration concomitante d'autres agents immunosuppresseurs ou autres médicaments. L'incidence des affections malignes, des épisodes infectieux et des décès a été identique dans les deux groupes.

► Daclizumab

Des cas d'hypersensibilité sont possibles mais très rares. La production d'anticorps dirigés contre le daclizumab est possible sans conséquence clinique décelable.

CONSEILS AU PATIENT

La transplantation est un geste qui ne doit être envisagé qu'après avoir pris en compte la motivation du patient. L'entretien avec le patient et sa famille est une étape essentielle. L'acceptation de la transplantation par le patient et sa famille après avoir été informé de ses contraintes, de ses risques, de ses résultats et des événements qui peuvent survenir à court et à plus long terme est primordiale. La thérapeutique immunosuppressive et les traitements associés instaurés en milieu hospitalier doivent également faire l'objet d'une information précise de la part du clinicien et du pharmacien.

Dans le domaine particulier de la thérapeutique immunosuppressive, l'information qui doit être donnée au patient doit porter essentiellement sur les points suivants : les objectifs du traitement, les modalités de surveillance des traitements et les modalités d'administration.

Information sur les objectifs du traitement. — Des objectifs clairement définis doivent permettre au patient d'accepter plus aisément la thérapeutique lourde mise en jeu pour une durée illimitée. Ils contribuent également à une meilleure observance.

Informations sur les modalités de surveillance des traitements. — La plupart des médicaments immunosuppresseurs utilisés doivent faire l'objet d'une surveillance thérapeutique par le dosage du médicament. Des informations claires sur les modalités de réalisation et les résultats attendus doivent être données au patient. De même, les principaux effets indésirables doivent être signalés en insistant sur les manifestations pouvant être révélatrices d'un surdosage. Il s'agit d'une situation où il est important d'annoncer une iatrogenèse presque obligatoire.

Informations sur les modalités d'administration. — Le nombre de prises, le moment de l'administration, ainsi qu'un rappel des précautions particulières doivent être systématiquement précisés au patient.

CE QU'IL FAUT RETENIR

La greffe est un **geste thérapeutique** permettant de suppléer à une insuffisance fonctionnelle chronique d'un tissu ou de cellules par transplantation d'un donneur vers un receveur.

Les **médicaments utilisés** en transplantation sont les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, mycophénolate sodique, azathioprine, sirolimus, évérolimus, corticoïdes, anticorps) pour la prévention du phénomène de rejet de greffe, de même que le traitement du rejet de greffe et les médicaments antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux, antifongiques et antiparasitaires) pour la prévention ainsi que le traitement des complications infectieuses.

Stratégie thérapeutique

Les critères de choix thérapeutique sont fonction de l'état physiopathologique du patient, de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Ils sont également fonction des « habitudes » des centres de transplantation. Classiquement dans le **traitement préventif du rejet de greffe**, un protocole d'induction est mis en place au cours du premier mois postgreffe. Il comprend une quadruple thérapie immunosuppressive associant ciclosporine ou tacrolimus, mycophénolate ou azathioprine, corticoïdes, anticorps antilymphocytaires. Le basiliximab et le daclizumab peuvent être utilisés en cas de greffe rénale. Le basiliximab est également testé en cas de greffe pulmonaire à la place du sérum antilymphocytaire. Des traitements séquentiels avec introduction différée soit de la ciclosporine, soit de l'azathioprine sont également proposés. Le traitement d'entretien consiste en une trithérapie associant classiquement ciclosporine, mycophénolate, corticoïdes. Le tacrolimus et l'azathioprine représentent des alternatives thérapeutiques à la ciclosporine et au mycophénolate en fonction de la nature de l'organe greffé et de la tolérance du traitement. Le sirolimus est indiqué en prévention du rejet de greffe d'organe chez les adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. L'évérolimus est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.

Dans le **traitement curatif du rejet de greffe**, une corticothérapie à forte dose par voie parentérale est mise en place. En cas d'échec, ajout d'immunoglobulines antilymphocytaires ou d'anticorps monoclonal anti-CD3. Si le rejet de « greffe » est corticorésistant, il faut instaurer un traitement par le tacrolimus.

Optimisation posologique : L'adaptation posologique des immunosuppresseurs est basée sur l'évaluation clinique (efficacité et tolérance au traitement). Une surveillance thérapeutique par le dosage sanguin du médicament et/ou de ses métabolites doit

être également instaurée lors d'administration de ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate, azathioprine, sirolimus, évérolimus.

Optimisation de l'administration : la voie parentérale est utilisée essentiellement lors de la phase initiale du traitement préventif du rejet de greffe et représente la voie d'administration privilégiée du traitement curatif du rejet de greffe. Le tacrolimus et l'azathioprine ne doivent être administrés par voie IV que lorsque l'administration par voie orale est impossible.

Prévention de l'iatropathologie

Les immunosuppresseurs sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'hypersensibilité au médicament administré, chez la femme enceinte ou qui allaite. Les corticoïdes sont contre-indiqués en cas d'état infectieux non contrôlé. Toute infection sévère ou infection virale évolutive contre-indique l'utilisation des immunoglobulines antilymphocytaires. L'association du tacrolimus à la ciclosporine est contre-indiquée. Les associations ciclosporine/diurétiques hyperkaliémiants, ciclosporine/érythromycine, ciclosporine/orlistat, tacrolimus/diurétiques hyperkaliémiants, tacrolimus/macrolides, et corticoïdes par voie générale/médicaments donnant des torsades de pointe sont déconseillées. L'association du tacrolimus au kétoconazole ou au stiripentol est contre-indiquée.

Les principaux effets indésirables de la ciclosporine et du tacrolimus sont l'insuffisance rénale, des troubles cardiovasculaires (HTA), neurologiques (tremblements, maux de tête), troubles hépatiques (élévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques) et une hypertrophie gingivale retrouvée spécifiquement avec la ciclosporine. L'azathioprine est surtout responsable de troubles hématologiques. Le mycophénolate est à l'origine de leucopénies et de troubles gastro-intestinaux. Le sirolimus et l'évérolimus sont responsables de troubles lipidiques pouvant conduire à la mise en place d'un traitement hypocholestérolémiant. La corticothérapie par voie générale doit être instaurée sur une période courte afin de limiter les complications inhérentes au traitement au long cours.

Conseils au patient

Une information précise sur les contraintes de la transplantation, les risques, les événements qui peuvent survenir à court et à plus long terme doit être impérativement donnée au patient et à sa famille avant d'envisager le geste thérapeutique. Des informations sur les objectifs du traitement, les modalités de surveillance et d'administration sont essentielles pour l'acceptation par le patient de la thérapeutique lourde mise en jeu et la bonne observance du traitement.

ÉTUDE DE CAS CLINIQUES

Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexe.

Cas n° 1. Une patiente de 18 ans atteinte de mucoviscidose, ventilée de façon non invasive, de groupe sanguin AB, séronégative pour EBV et CMV, porteuse d'un *Pseudomonas* bi-sensible, diabétique non insulino-dépendante est inscrite en attente de transplantation cardio-pulmonaire depuis un an. Elle est traitée par *Colistine* et *Pulmozyme* en aérosols. Le bloc cœur-poumon d'un donneur AB de morphologie similaire, séropositif pour EBV, CMV est disponible.

QUESTIONS

1. Quelles difficultés dans la mise en œuvre de l'immunosuppression peut-on prévoir?

- a) L'incompatibilité sérologique CMV.
- b) L'incompatibilité sérologique EBV.
- c) La présence d'un *Pseudomonas* résistant.
- d) Le diabète non insulino-dépendant.
- e) Il n'y a pas de problème particulier.

2. Au cours de l'induction de l'immunosuppression, quelles sont les affirmations exactes?

- a) Il convient d'utiliser des anticorps antilymphocytaires.
- b) Le traitement immunosuppresseur doit être allégé.
- c) L'administration d'antiviraux dirigés contre le cytomégalovirus est indispensable.
- d) Il est possible de prévenir la primo-infection à EBV.
- e) Il convient d'administrer la colistine en aérosols de façon systématique et prolongée.

3. Quelles sont les considérations à prendre en compte lors du traitement de fond de la malade?

- a) Il convient de préférer le tacrolimus à la ciclosporine.
- b) Il convient de préférer le mycophénolate mofétil à l'azathioprine.
- c) Il convient d'éviter l'utilisation de corticoïdes.
- d) Le traitement du rejet aigu ne fera pas appel aux corticoïdes.
- e) La posologie moyenne du médicament immunosuppresseur doit être diminuée.

RÉPONSES

1. a), b), c), d)

- a) L'incompatibilité sérologique CMV expose au risque de primo-infection par cytomégalovirus avec, en cas d'immunosuppression trop importante, le risque de développement d'une pneumopathie à CMV, cause de mortalité fréquente après la transplantation d'une mucoviscidose. L'infection à CMV est par ailleurs un facteur de risque de bronchiolite oblitérante ou rejet chronique.

b) L'incompatibilité sérologique EBV expose au risque de développement d'un syndrome lymphoprolifératif posttransplantation. L'incidence de ce syndrome est de 10 % en transplantation pulmonaire. Cette incompatibilité est logique, le receveur étant un sujet jeune.

c) La colonisation chronique par un *Pseudomonas* est inévitable dans la mucoviscidose et le risque de développement d'une infection grave à *Pseudomonas* est conditionné par l'intensité de l'immunosuppression.

d) Le diabète non insulino-dépendant va gêner la manipulation des corticoïdes et du tacrolimus.

e) Il existe donc de nombreux problèmes dans la manipulation des immunosuppresseurs à la fois dans le choix du médicament et dans leur dose. Néanmoins, la transplantation doit être réalisée sans hésitation car c'est la seule solution thérapeutique chez cette jeune malade.

2. b), c), e)

a) **Non car** l'utilisation d'anticorps antilymphocytaires accroît le risque de syndrome lymphoprolifératif de transplantation.

b) La plupart des équipes prenant en charge des mucoviscidoses greffées ont diminué les posologies des médicaments dans le traitement d'induction. Dans certains cas, ils ont retardé l'introduction des corticoïdes ou de l'azathioprine.

c) L'administration systématique de médicaments actifs sur le cytomégalovirus prévient ou retarde la primo-infection à CMV et prévient les complications graves de cette infection.

d) Il n'y a pas de stratégie actuellement disponible pour prévenir la primo-infection à EBV.

e) La plupart des équipes utilisent de la *Colistine* en aérosols pour prévenir le développement d'infections graves à *Pseudomonas*.

3. b) e)

a), b) L'utilisation de tacrolimus ou de mycophénolate mofétil est susceptible de prévenir les épisodes de rejet aigu et le développement d'un rejet chronique. Le tacrolimus expose au risque de déséquilibre du diabète. Le mycophénolate mofétil est de plus en plus utilisé en première intention en cas de greffe cardio-pulmonaire.

c), d) Il n'est pas possible d'éviter une corticothérapie dont le risque est le développement de l'infection à *Pseudomonas* et le déséquilibre du diabète. Plus particulièrement, le traitement du rejet aigu doit être un traitement conventionnel car la négligence des rejets aigus est un facteur de risque de bronchiolite oblitérante.

e) La plupart des équipes diminuent la posologie de l'ensemble des immunosuppresseurs dans le cas des greffes après mucoviscidose. Le résultat de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire après mucoviscidose est dans ces conditions le même que pour l'ensemble des indications de transplantations pulmonaires ou cardio-pulmonaires.

Cas n° 2. Une femme de 37 ans porteuse d'une lymphangioléiomyomatose avec une insuffisance respiratoire sévère reçoit, après une greffe monopulmonaire gauche, une immunosuppression de routine par :

- ciclosporine 2 mg/kg/jour ;
- méthylprednisolone 0,5 mg/kg/jour ;
- azathioprine 2,5 mg/kg/jour ;

Elle a reçu un traitement d'induction par sérum antilymphocytaire pendant 7 jours. Six mois après la transplantation alors que sa sérologie EBV se positive, une opacité parenchymateuse se développe dans le poumon natif. Le diagnostic de présomption de syndrome lymphoprolifératif posttransplantation est posé.

QUESTIONS

1. Quelle est la conduite à tenir la plus rationnelle ?

- a) Arrêt de toute immunosuppression.
- b) Arrêt de la ciclosporine.
- c) Diminution homogène des immunosuppresseurs.
- d) Utilisation d'anticorps antilymphocytes B.
- e) Utilisation de médicaments antiviraux.

En pratique une diminution de 50 % de l'ensemble des immunosuppresseurs a été décidée permettant en quelques mois la régression complète de l'opacité correspondant au syndrome lymphoprolifératif posttransplantation. Une séroconversion à CMV est observée. Un trouble de ventilation obstructif apparaît, se dégradant progressivement et conduisant au diagnostic de syndrome de bronchiolite oblitérante ou de dysfonction chronique ou de rejet chronique de l'organe greffé.

2. Quelle est la conduite à tenir devant un syndrome de bronchiolite oblitérante ?

- a) Administration de sérum antilymphocytaire.
- b) Administration de *Solumédrol* à hautes doses 1,5 g par exemple.
- c) Augmentation des doses d'azathioprine.
- d) Pas de prise en charge thérapeutique.
- e) Le développement d'un syndrome de bronchiolite oblitérante expose au risque d'infection broncho-pulmonaire.

3. Parmi les éléments suivants, lesquels sont à considérer pour la prise en charge du syndrome de bronchiolite oblitérante ?

- a) Une corticothérapie par voie aérosol.
- b) Le remplacement de la ciclosporine par du tacrolimus.
- c) Le remplacement de l'azathioprine par du mycophénolate mofétil.
- d) Ce syndrome de bronchiolite oblitérante a été vraisemblablement dû à la diminution importante de l'immunosuppression.
- e) Ce syndrome de bronchiolite oblitérante entraîne obligatoirement la mort du receveur.

L'aggravation progressive du trouble ventilatoire obstructif et de l'apparition d'une dyspnée d'effort importante conduit à poser l'indication de retransplantation.

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a) La retransplantation est une attitude thérapeutique adaptée à la situation.
- b) Il convient d'administrer un traitement antiviral systématique.
- c) On peut se contenter du traitement du CMV de façon préventive.
- d) L'immunosuppression doit être modifiée car le risque de bronchiolite oblitérante est très élevé.
- e) Le traitement d'induction doit comprendre du sérum antilymphocytaire.

RÉPONSES

1. c), d)

- a) L'arrêt total de l'immunosuppression conduit en général au rejet de l'organe greffé, le plus souvent dans le cadre des transplantations pulmonaires sous forme de rejet chronique.
- b) L'arrêt de la ciclosporine seule n'est justifié par aucune étude.
- c) La diminution homogène de l'ensemble de l'immunosuppression est la stratégie la plus utilisée.
- d) Plusieurs anticorps dirigés contre des lymphocytes B ont récemment fait preuve de leur efficacité dans la prise en charge des syndromes lymphoprolifératifs posttransplantation.
- e) Il n'y a pas d'agents antiviraux susceptibles de faire régresser un syndrome lymphoprolifératif posttransplantation.

2. e)

- a), b) L'augmentation très importante des posologies du traitement immunosuppresseur n'a démontré dans aucune étude son efficacité. Au contraire, l'expérience de l'ensemble des équipes est l'aspect délétère de cette stratégie.
- c) Il en est de même pour l'augmentation isolée des doses d'un immunosuppresseur.
- d) Le syndrome de bronchiolite oblitérante a une histoire naturelle complexe, une partie des malades voyant une dégradation rapide de leur trouble ventilatoire obstructif, d'autres une stabilité de ce trouble ventilatoire obstructif. Il convient donc de prendre des mesures thérapeutiques (voir question 3).
- e) Effectivement, la mortalité dans le syndrome de bronchiolite oblitérante est avant tout due au risque de surinfection bactérienne.

3. b), c), d)

- a) L'efficacité d'une corticothérapie par voie aérosol n'a pas été mise en évidence.
- b), c) De récentes études montrent une efficacité du remplacement de la ciclosporine par du tacrolimus ou de l'azathioprine par du mycophénolate mofétil ou des deux.

- d) Effectivement, c'est la baisse de l'immunosuppression qui a dû favoriser le développement du syndrome de bronchiolite oblitérante.
4. a), b), c)
- a) Dans certaines conditions (sujet jeune, plus de deux ans après la transplantation, dyspnée très importante), il est légitime de réaliser une retransplantation dont les résultats sont superposables à la première transplantation.
- b), c) La malade ayant présenté une séroconversion à CMV, il convient d'être très attentif à la prévention ou au traitement d'une infection à CMV. Les deux attitudes,

administration systématique d'antiviraux tels que le ganciclovir ou traitement préemptif (c'est-à-dire l'administration de ganciclovir en cas de détection de CMV dans le lavage broncho-alvéolaire ou dans le sang), sont adaptées.

- d) Le risque de bronchiolite oblitérante n'est pas plus élevé qu'au cours d'une première transplantation et il ne doit pas y avoir de modification d'immunosuppression.
- e) En raison du syndrome lymphoprolifératif observé après la première transplantation, il n'est pas logique d'utiliser du sérum antilymphocytaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BELITSKY P., LEVY G.A., JOHNSTON A. — Neural absorption profiling : an evolution in effectiveness. *Transplant Proc.*, 2000, 32, 45S-52S.
- BILLAUD E.M. — Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs. In : MARQUET P. *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments*. Elsevier, Paris, 2004, 270-277.
- BOULIEU R., LENOIR A., BERTOCCHI M., MORNEX J.-F. — Intracellular thiopurine nucleotides and azathioprine myelotoxicity in organ transplant patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1997, 43, 116-118.
- BULLINGHAM R.S., NICHOLLS A.J., KAMM B.R. — Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin. Pharmacokinet.*, 1998, 34, 429-435.
- CHAN G., ERDMANN G., GRUBER S., MATAS A., CANAFAX D. — Azathioprine metabolism of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 1990, 30, 358-363.
- CHEYMOL G. — Le suivi thérapeutique de la ciclosporine. Principaux facteurs intervenant dans l'interprétation des résultats. *Thérapie*, 1992, 47, 319-321.
- CHEYMOL G., POIRIER J.-M. — Modalités du suivi thérapeutique de la ciclosporine. *Thérapie*, 1992, 47, 289-292.
- CHOCAIR P.R., DULEY J.A., SIMMONDS H.A., CAMERON J.S. — The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation*, 1992, 53, 1051-1056.
- DEGLISSE-FAVRE A., HIESSE C., FRIES D., CHARPENTIER B. — Place de la ciclosporine dans la transplantation rénale. *Rev. Prat.*, 1993, 43, 737-741.
- DENTON M.D., MAGEE C.C., SAYEGH M.H. — Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet*, 1999, 353, 1083-1091.
- DERVIEUX T., BOULIEU R. — Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin. Chem.*, 1998, 44, 551-555.
- DIASIO R.B., LOGUBLIO A.F. — Immunomodulation : Médicaments immunosuppresseurs et immunostimulants. In : Goodman et Gilman, *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. J.-G. Hardmann, LE Limbid, Eds, McGraw Hill International, édition française, 1998, 1281-1293.
- DULEY J.A., FLORIN T.H. — Thiopurine therapies : problems, complexities, and progress with monitoring thioguanine nucleotides. *Ther. Drug Monit.*, 2005, 27, 647-654.
- EISEN H., ROSS H. — Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2004, 23, S207-213.
- FERNANDEZ DE GATTA M., SANTOS-BUELGA D., DOMINGUEZ-GIL A., GARCIA M.J. — Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, 41, 115-135.
- FERNANDEZ-VALLS M., GONZALEZ-VILCHEZ F., VASQUEZ DE PRADA JA., RUANO J., RUISANCHEZ C., MARTIN-DURAN R. — Sirolimus as an alternative to anticalcineurin therapy in heart transplantation : Experience of a single center. *Transplant Proc.*, 2005, 37, 4021-4023.
- FILLER G., LEPAGE N., DELISLE B., MAI I. — Effect of cyclosporine on mycophenolic acid area under the concentration-time curve in pediatric kidney transplant recipients. *Ther. Drug Monit.*, 2001, 23, 514-519.
- HALLORAN P.F. — Sirolimus and ciclosporin for renal transplantation. *Lancet*, 2000, 356, 179-180.
- HOSENPUD J.D., BENNET L.E. — Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization : an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation*, 2001, 27, 1662-1665.
- HUGHES M.-L. — Tacrolimus (FK 506). Dossier du CNIHM, 1995, XVII (4), 5-31.
- JOHNSON A.G., RIGBY R.J., TAYLOR P.J. *et al.* — The kinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in adult kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, 66, 492-500.
- JOHNSTON A., DAVID O.J., COONEY G.F. — Pharmacokinetic validation of neural absorption profiling. *Transplant Proc.*, 2000, 32, 53S-56S.
- KOBASHIGAWA J., MILLER L., RENLUND D., MENTZER R., ALSERMAN E., BOURGE R., COSTANZO M., EISEN H. *et al.* — A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*, 1998, 66, 507-515.
- LENNARD L., BROWN C., MADDOCKS J. — Azathioprine metabolism in kidney transplant patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 18, 693-700.
- LENNARD L., VAN LOON J.A., WEINSHIBOUM R.M. — Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity : relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989, 46, 149-154.
- LENNARD L. — Clinical implications of thiopurine methyltransferase. Optimization of drug dosage and potential drug interactions. *Ther. Drug Monit.*, 1998, 20, 527-531.

TRANSPLANTATION

- LISIK W., KAHAN B.D. — Individualization of immunosuppressive therapy. II. Sirolimus as a less nephrotoxic alternative to calcineurin inhibitors. *Transplant Proc.*, 2006, 38, 69-73.
- MARQUET P., LEGER F., PISANO P., BILLAUD E.M. — Suivi thérapeutique de la ciclosporine. In: MARQUET P. *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments*. Elsevier, Paris, 2004a, 280-293.
- MARQUET P., LEGER F., PISANO P., BILLAUD E.M. — Suivi thérapeutique de la ciclosporine. In: MARQUET P. *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments*. Elsevier, Paris, 2004b, 306-318.
- MICHERVA J., LEGENDRE C.H., SORIA-ROYER C., THERVET E., BEAUNE P., KREIS H. — Monitoring of azathioprine-induced immunosuppression with thiopurine methyl transferase activity in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1995, 60, 639-642.
- MOURAD M., MALAISE J., EDDOUR D.C. *et al.* — Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin. Chem.*, 2001, 47, 88-94.
- PETERS D.H., FITTON A., PLOOKER G.L., FAULDS D. — Tacrolimus. A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*, 1993, 46, 746-794.
- SCHULTZ E., GUMMERT J., MOHR F.M., ARMSTRONG V., OELLERICH M. — Azathioprine myelotoxicity related to elevated 6-thioguanine nucleotides in heart transplantation. *Transplant. Proc.*, 1995, 27, 1298-1300.
- SHAW L.M., SOLLINGER H.W., HALLORAN P. *et al.* — Mycophenolate mofetil : A report of the consensus panel. *Ther. Drug Monit.*, 1995, 17, 690-691.
- SVENSSON J.O., BRATTSTRÖM C., SÄWE J. — Determination of rapamycin in whole blood by HPLC. *Ther. Drug Monit.*, 1997, 19, 112-116.
- THERVET E., LEGENDRE Ch. — Les traitements immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes solides. *La Lettre du Pharmacologue*, 1998, XII, 198-203.
- VASQUEZ E.M. — Sirolimus : a new agent for prevention of renal allograft rejection. *Am. J. Health-Syst Pharm.*, 2000, 57, 437-451.

PLAN DU CHAPITRE

L'éducation thérapeutique du patient : quels concepts majeurs ?	1274
L'information des patients : une obligation légale	1275
L'éducation pour la santé : en amont de la maladie	1275
L'éducation thérapeutique du patient : un projet partagé entre le patient et le soignant .	1276
L'éducation thérapeutique du patient : quels modèles psychosociaux sous-jacents ?	1276
L'éducation thérapeutique du patient : quelle opérationnalisation ?	1277
L'ETP : par qui ?	1278
L'ETP : pour qui ?	1278
L'ETP : quels objectifs ?	1278
L'ETP : quelle mise en œuvre ?	1279
L'ETP : où ?	1279
L'ETP : quand ?	1279
Au final, quelles spécificités du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient ? . .	1280
L'éducation thérapeutique du patient : quel impact ?	1280
Un exemple d'accompagnement personnalisé, multiprofessionnel, continu : la prise en charge des patients atteints par le VIH.	1282
Conseils pharmaceutiques au patient	1282
Démarche d'éducation thérapeutique du patient	1283
Éducation thérapeutique du patient et pharmacie clinique : quelles perspectives ? . . .	1284
Références bibliographiques	1285

62

L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes

Magalie Baudrant

Docteur en pharmacie,
pharmacien
CHU de Grenoble,
France

Nathalie Calop

Docteur en pharmacie,
docteur en sciences de l'éducation,
Grenoble,
France

Benoît Allenet

Maître de conférences
en pharmacie clinique,
UFR de pharmacie de Grenoble;
praticien hospitalier,
CHU de Grenoble,
France

Pour le chapitre VIH :

Agnès Certain

Pharmacien, praticien hospitalier
Pharmacie groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard
APHP

Hervé Trout

Pharmacien, praticien hospitalier
Pharmacie groupe hospitalier
Lariboisière-Fernand Widal APHP

L'Enquête nationale sur les événements indésirables graves (EIG) liés aux soins (ENEIS), menée entre avril et juin 2004 (Michel, 2005), met en évidence l'importance de l'iatrogenèse en France et plus particulièrement de l'iatrogenèse médicamenteuse. Ces chiffres nous imposent de trouver des solutions concertées entre acteurs du circuit du médicament (médecin, pharmacien, infirmière et patient), afin de détecter et corriger les erreurs médicamenteuses au niveau des différentes étapes de ce circuit (se reporter au chapitre 2 « L'iatrogenèse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? »).

Entre la prise en charge « techniquement optimale » telle que peut la définir un professionnel de santé (et que s'attache à décrire l'ensemble des chapitres de cet ouvrage) et la prise en charge « la plus adaptée possible » aux réalités du patient, il existe souvent un décalage. C'est ce décalage qui est en jeu, dans la notion d'observance. Selon la définition fondatrice de Haynes, dès 1979, la notion d'observance thérapeutique se définit comme « l'importance avec laquelle les comportements d'un individu (en termes de prise de médicaments, de suivi de régime ou de changements de mode de vie) coïncident avec les conseils médicaux ou de santé ». L'observance et son absence, la non-observance, touchent non seulement au respect de la prise des médicaments prescrits mais aussi à tous les aspects des traitements. Les taux d'observance observés dans la littérature sont très fluctuants, compte tenu de la complexité du phénomène : de 20 % (traitement de l'asthme) à 71 % (traitement de l'arthrose), avec une médiane aux alentours de 40 à 50 %, représentée par le traitement du diabète ou de l'hypertension (Smith, 1996; Di Matteo, 2004; Osterberg, 2005). En ce qui concerne les causes, l'OMS (2003) propose récemment de structurer l'analyse de l'observance selon cinq dimensions :

- le patient (quelles ressources internes mobilise-t-il pour prendre ses traitements ?);
- la maladie (quelle expression de la maladie et quel impact sur la qualité de vie du patient ?);
- le traitement (complexité, durée, effets indésirables potentiels ? bénéfices potentiels ?);
- le système de soins (disponibilité et cohérence de la prise en charge du patient)
- et les facteurs socio-économiques (ressources matérielles, support social, accès aux soins, etc.).

Les conséquences de la non-observance sont médicales : inefficacité de la prise en charge, aggravation de la pathologie. À titre d'exemple, une observance de moins de 95 % dans le cas d'un traitement du VIH risque d'induire une inefficacité thérapeutique, voire un développement de virus résistants (Bangsberg, 2000). De même, une diminution de 10 % d'observance dans la prise des traitements antidiabétiques oraux dans une population de diabétiques de type 2 conduit à une augmentation de 0,16 % du taux d'HbA1c (Schechtman, 2002), conduisant à une escalade thérapeutique. Ces conséquences sont, *in fine*, économiques : augmentation des coûts de traitement et des taux d'hospitalisation (Sokol, 2005). Par exemple, la non-observance des

prises d'antidiabétiques oraux augmente de manière significative les réhospitalisations (Lau, 2004), de même pour les traitements antihypertenseurs (Maronde, 1989). Selon une revue Cochrane de 2005, le coût global de la non-observance aux États-Unis est estimé à 100 millions de dollars (Vermeire, 2005).

Au final, le patient se retrouve seul face à son traitement, à décider de se soigner : qu'a-t-il compris ? Qu'a-t-il accepté de comprendre ? Quelles vont être ses habiletés à mettre en œuvre les actions adaptées ? Comment est-il préparé sur le plan organisationnel à cette nouvelle épreuve que représente la maladie ? A-t-il la motivation à se soigner ?

Le pharmacien clinicien, dans l'équipe de soins, est coresponsable de la sécurité du patient et, spécifiquement, de la prise des médicaments. La réflexion qui fonde ce chapitre porte sur les moyens disponibles pour minimiser ce fossé entre projet du professionnel et projet du patient.

Nous proposons dans ce chapitre de situer et de définir les concepts de cette activité issus des sciences sociales, de présenter les modèles de références utilisés à ce jour, de discuter de l'impact médical de ce type de stratégie et des perspectives d'une telle activité pour la pharmacie clinique.

L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT : QUELS CONCEPTS MAJEURS ?

Aujourd'hui, la santé est considérée comme un service pour lequel les « usagers » et les associations de patients demandent de mieux connaître les modalités et les finalités des démarches de santé. La loi du 4 mars 2002 confère aux patients des droits nouveaux, dont la possibilité de participer à des décisions thérapeutiques qui les concernent, à partir de connaissances qui leur auront été transmises¹. Cette approche vise à responsabiliser les patients en leur permettant d'être des utilisateurs avisés du système de santé. Cette politique a pour but de favoriser les comportements individuels pouvant contribuer à réduire le risque de maladie et d'accident. Elle tend à développer des actions d'information et d'éducation pour la santé et des actions d'éducation thérapeutique.

Définir santé et éducation est un préalable nécessaire à cette démarche. Deccache et Meremans (2000) proposent une synthèse des concepts majeurs (tableau 62.1). Pour définir la *santé*, les auteurs distinguent le système biomédical et le système biopsychosocial. Le premier système appréhende la santé comme l'absence de maladie, elle-même définie comme un problème organique (biophysique), objectivable, déterminé par une ou plusieurs cause(s) qui doivent être identifiées et traitées.

1. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ; chap. 1er du titre 1er du livre 1er de la 1^{re} partie du code de santé publique « Information des usagers du système de santé et expression de leur volonté ».

Le second modèle englobe le premier, auquel il ajoute plusieurs éléments : la santé y est définie comme un état de bien-être physique, mental et social, et pas seulement comme l'absence de maladie (Art. 1^{er} de la Constitution de 1948 – OMS) ; la santé y est à la fois objective (contrôlable par des mesures biophysiques) et subjective (en tant que volet d'une construction personnelle et/ou sociale, variant selon les groupes et les périodes) ; la santé concerne l'individu, son entourage ainsi que la société.

Deux modèles d'éducation sont à leur tour proposés : le premier décrit une logique classique d'enseignement, centrée sur l'enseignant utilisant des méthodes « transmissives » et inductives des savoirs à acquérir. Il est illustré par l'enseignement formel où les objectifs et les contenus de formation sont prédéfinis et où le but est la transmission de savoirs. Le deuxième modèle s'inscrit dans une logique dite d'apprentissage, l'acteur principal étant la personne qui apprend. Cette personne contribue en priorité à la définition des objectifs et des contenus de son apprentissage. L'acte éducatif commence alors par l'aide à la définition des objectifs d'apprentissage et vise à l'acquisition des savoirs nécessaires pour atteindre le but fixé par l'apprenant, ou conjointement par le formateur et l'apprenant. Les méthodes y sont participatives et déductives (Canam, 2001 ; Guilbert, 1998). Le croisement des modèles de santé et d'éducation fournit quatre types possibles d'éducation pour la santé présentés dans le tableau 62.1.

L'information du patient s'insère très souvent dans le modèle de type 1, à savoir une logique de diffusion d'information d'un savant (le professionnel) à un naïf (le patient) sur des données biomédicales. Les démarches d'éducation en santé visent à intégrer le modèle biopsychosocial dans lequel le patient est acteur de son apprentissage (type 4).

L'information des patients : une obligation légale

Le droit à l'information est affirmé par la loi hospitalière du 31 juillet 1991. Il est fait obligation aux établissements de veiller à la mise en œuvre effective des droits des patients, et en particulier celle de délivrer des informations : « dans le respect des règles déontologiques qui leur sont applicables, les praticiens des établissements assu-

rent l'information des personnes soignées » (Deccache, 1989). Cette obligation est rappelée dans la charte du patient hospitalisé (WHO, 1998). La loi du 4 mars 2002 a consolidé l'obligation d'information pour tout professionnel de santé : « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposées... Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel » (article L.1111-2) (Jodellet, 1989). Plus récemment, le manuel d'accréditation consacre un chapitre aux « droits et informations du patient » dans lequel le référentiel prend en compte la loi du 4 mars 2002 (Anaes, 2004). L'obligation d'information n'est pas spécifique aux médecins, elle incombe à tous les professionnels de santé. Elle est protégée par les règles de confidentialité et du secret professionnel. Cette information doit être organisée pour garantir la cohérence des renseignements donnés par chacun des intervenants. L'information donnée au patient doit lui permettre d'être en mesure de faire des choix « éclairés » à partir des différents renseignements communiqués par le professionnel. Le patient devient un acteur, capable de prendre une décision le concernant en pleine connaissance de cause. Le défaut d'information engage la responsabilité des établissements et des professionnels de santé.

L'éducation pour la santé : en amont de la maladie

L'éducation pour la santé s'intéresse aux comportements de santé et au mode de vie du patient actuel ou potentiel (Deccache, 1999). On est dans un registre de santé primaire, au sens de l'OMS. Elle s'adresse à des personnes en bonne santé et vise une information du grand public pour réduire le risque d'apparition de maladies. Les actions envisagées reposent sur des campagnes de communication, des mises à disposition d'informations sur les maladies, les moyens de prévention, voire des actions éducatives de proximité ciblant des besoins ou attentes particulières de groupes d'individus. À ce titre, cette activité repose autant sur des soignants que sur des éducateurs pour la santé.

Tableau 62.1. Quatre modèles d'éducation pour la santé (d'après Deccache et Meremans, 2000).

Modèle d'éducation	Modèle de santé	
	Biomédical	Biopsychosocial
Logique d'enseignement (fondée sur l'enseignement)	Type 1 : Enseignement de savoirs médicaux	Type 2 : Enseignement de savoirs de santé à la fois physique, mentale et sociale
Logique d'apprentissage (fondée sur l'apprenant)	Type 3 : Apprentissage de savoirs médicaux	Type 4 : Apprentissage de savoirs de santé à la fois physique, mentale et sociale

L'éducation thérapeutique du patient : un projet partagé entre le patient et le soignant

Le mot « éduquer » a pour origine étymologique *ex ducere* qui signifie littéralement « conduire hors de » et renvoie à une conception endogène dans laquelle l'éducation a pour but premier d'aider la personne à se découvrir, à s'épanouir, à utiliser au mieux ses potentialités. L'éducation thérapeutique conduit la personne à grandir, à se dépasser (Ivernois, 2004).

Ces dernières années, différentes *définitions* de l'Éducation thérapeutique du patient (ETP) ont été proposées et apportent chacune des éléments caractéristiques du processus (DGS, 2001 ; Anaes, 2001 ; Assal, 1996). Retenons celle adaptée de Deccache et Lavendhomme (1989) et de la définition de l'OMS (1998) : « *L'éducation du patient est un processus continu, par étapes, intégré dans la démarche de soins, comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et procédures de soins, le traitement, les comportements de santé et ceux liés à la maladie, et leurs facteurs d'influence (représentations de santé et maladie, représentations de rôle, pouvoir sur la santé, sentiment d'efficacité, sens de la maladie et de la santé, etc.). Ce processus est destiné à aider le patient (et sa famille) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser un retour aux activités normales et au projet de vie. Il s'effectue entre des acteurs (institution, soignants, patients et familles), vise des objectifs de santé définis à partir d'aspirations et de besoins objectifs et subjectifs, se réalise dans un contexte institutionnel et organisationnel impliquant des ressources et des contraintes, utilise des méthodes et moyens éducatifs et nécessite des compétences et des structures de coordination* » (Deccache, 1989 ; Who, 1998).

L'objectif est d'accompagner le patient dans l'acceptation de son état, l'organisation de ses soins et ses comportements de santé, dans le but d'améliorer ou de stabiliser sa qualité de vie.

En définitive, les trois niveaux d'action décrits précédemment (information, éducation pour la santé, éducation thérapeutique du patient) sont conceptuellement disjoints mais bien évidemment complémentaires, dans une chronologie d'accompagnement du patient.

L'éducation thérapeutique du patient : quels modèles psychosociaux sous-jacents ?

Pour les sciences sociales, l'existence d'une discordance entre la prescription médicale et les conduites réelles des patients n'est pas surprenante. En effet, l'élaboration de sa propre tâche par le patient prendra en compte la tâche prescrite, mais elle fera aussi intervenir les caractéristiques du patient : ses compétences, ses motivations, sa personnalité, ses objectifs personnels, ses représentations, son vécu, etc. (Leplat, 1997).

► Appréhender les représentations des patients...

Les *représentations* peuvent se définir comme « l'idée que l'on se fait de... » et correspondent à des états de connaissance antérieurs à un apprentissage systématique (Lacroix, 1998). Les connaissances initiales sont construites à partir d'expériences vécues, de connaissances transmises par la famille... Herzlich (1969) propose les représentations comme des phénomènes de nature double. Les propos recueillis sur la santé peuvent refléter les opinions individuelles ou la façon dont la société a construit ces idées (*in* Jodelet, 1989).

D'un point de vue didactique, si les représentations ne sont pas prises en compte par l'enseignant, les idées en place font obstacle aux explications données (Baudrant, 2007 ; Giordan, 1994). Cette nouvelle information doit trouver sa place, ce qui signifie qu'elle n'apporte aucune contradiction aux connaissances antérieures ni ne remette en cause la cohérence de leurs constructions (Deccache, 1999).

► ...afin de donner à ce dernier les clés pour faire évoluer ses comportements

Un ensemble de modèles a proposé d'analyser, de structurer le lien entre représentations et comportements (actes) (Bruchon-Schweitzer, 2002). Ils s'inspirent de la théorie de l'utilité espérée (*Subjective Expected Utility*) de Edwards (1954) qui considère l'adoption de certains comportements qu'ils soient à risques ou sains comme résultant d'une évaluation préalable de leurs coûts et bénéfices.

Parmi ces modèles, le « *Health Belief Model* » ou modèle des croyances de santé (Rosenstock, 1974 ; Becker, 1984) a été construit pour prédire les comportements sains ou à risques à partir de quelques facteurs cognitifs (évaluations, perceptions, croyances), afin d'essayer de comprendre les réticences des patients à adopter des mesures préventives et à être observant. Ce modèle est appliqué à la perception que peut avoir un patient de sa maladie et de son traitement (*in* Lacroix, 1998). Il est fondé sur les croyances et motivations à se traiter des patients. Les perceptions individuelles (niveau de susceptibilité à développer la maladie, de sévérité de la maladie) dépendent du niveau de connaissances de la personne et ont une influence sur la perception de la menace de la maladie. Les perceptions individuelles, les perceptions des bénéfices et des obstacles à l'adoption de comportements ont un impact sur la probabilité d'adhérer à ce comportement. Les déclencheurs de l'action peuvent être internes (signes cliniques perçus) ou externes (médias, interactions interpersonnelles).

La théorie sociale d'apprentissage de Bandura (1977 ; 1986) a montré que l'auto-efficacité perçue, caractéristique individuelle, se développant à travers les expériences personnelles de succès et d'échec, joue un rôle médiateur vis-à-vis de l'adoption effective de certains comportements. Elle postule que le fait que l'adhésion à un comportement est influencée par les croyances en l'efficacité personnelle et l'efficacité du comportement.

Chez un fumeur, par exemple, on peut recueillir les *attentes d'auto-efficacité* « je pourrais m'arrêter de fumer si je voulais », les *attentes* concernant les *conséquences* des comportements « fumer peut provoquer un cancer des poumons, arrêter de fumer peut réduire ce risque », les *motifs* qui renforcent les comportements « fumer réduit l'anxiété ».

Les théories de l'action raisonnée (Fishbein et Ajzen, 1975) et du comportement planifié (Ajzen, 1985) postulent que le déterminant immédiat du comportement est l'intention. Ce modèle intègre quatre composantes : les croyances, les valeurs, les normes sociales ou subjectives et les motivations. Il inclut les croyances relatives aux conséquences d'un comportement et l'évaluation de ces conséquences, l'ensemble constituant les *attitudes*. Ainsi l'adoption d'un comportement sain, comme faire de l'exercice, est prédite par l'intention de s'engager dans cette action.

À ce stade de la réflexion, il est intéressant de noter que la synthèse des trois modèles cités précédemment permet d'extraire les facteurs influençant les comportements, à savoir la motivation à agir, en lien avec les croyances, la perception des bénéfices attendus ; l'intention d'agir en lien avec l'estime de soi (la perception que j'ai de ma propre valeur, qui se construit sur base des interactions que j'opère avec mon environnement) et le soutien social perçu (la perception que j'ai d'appartenir à un réseau sur qui je peux compter) — qui paraissent influencer les comportements des patients et seront par conséquent à identifier et intégrer afin d'avancer dans un processus d'éducation thérapeutique.

De plus, le modèle transthéorique de changements de Prochaska et Di Clemente (1992) nous indique que le changement de comportement ne progresse pas de façon linéaire mais selon un modèle de spirale (*in* Gailly, 2005), selon son *stade d'acceptation de la maladie* : choc, déni, révolte, marchandage, retour sur soi, acceptation ainsi que certaines impasses possibles — la résignation et la pseudo-acceptation (Lacroix, 1998). Le patient réévalue constamment sa position, en fonction du contexte et de ses contraintes, de l'évaluation des bénéfices et risques de la stratégie de soins, de l'estimation de son auto-efficacité. Il traverse ainsi ces différents stades d'acceptation évolutifs, qui peuvent se succéder, se répéter, se modifier en fonction du contexte. Des applications du modèle de Prochaska existent dans le cadre du sevrage tabagique et des addictions ainsi que plus récemment dans le domaine de la diabétologie (ASHP, 2005).

Ces modèles ont fourni une approche systématisée permettant de mieux comprendre le rôle des représentations en matière de santé et de maladie dans l'adoption de comportements sains ou à risques. Ils fondent l'action de l'éducateur qui va être de rechercher les facteurs, lesquels dans l'expérience du patient pourront être exploités pour l'aider à adopter des comportements de santé les plus adaptés à sa situation.

L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT : QUELLE OPÉRATIONNALISATION ?

Différents organismes se sont investis dans la mise en place de démarches structurées concernant les pratiques en éducation thérapeutique : l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) dont le rôle est de concevoir et produire différents programmes nationaux de prévention et d'éducation thérapeutique, d'établir avec les professionnels concernés les critères de qualité pour les actions, les outils pédagogiques et les formations d'éducation thérapeutique ; la Haute autorité de santé (HAS) qui a élaboré des recommandations destinées à tous les professionnels de santé s'orientant vers une démarche d'éducation thérapeutique dans la prise en charge d'un patient. Les premières recommandations émises ont concerné le domaine de l'asthme (Anaes, 2001 ; ASHP, 2005). En 2002, une synthèse sur les actualités et les perspectives de l'éducation thérapeutique au sein des établissements de santé a été rédigée sous la forme d'une circulaire DHOS-DGS n° 2002-215¹. Un référentiel de la pratique en ETP est en cours de publication par l'HAS. Au niveau local, un ensemble d'initiatives se sont développées, par exemple en Franche-Comté² ou en Rhône-Alpes afin d'amorcer les projets en ETP. Dans cette dernière région, un groupe de travail constitué de professionnels de santé impliqués dans des actions d'éducation thérapeutique (ville, hôpital et réseau), des représentants de la Cram (Caisse régionale d'assurance-maladie), l'ARH (Agence régionale de l'hospitalisation) et l'Urcam (Union régionale des caisses d'assurance-maladie) a réalisé une base de données régionale recueillant les actions d'ETP existantes³ et a pu notamment proposer un cahier des charges définissant les critères d'un dispositif d'éducation thérapeutique⁴. Nous nous inspirons de la structure de ce dernier document pour la suite de ce paragraphe.

Partant de l'ensemble des mots clés définis précédemment, les points fondamentaux pour la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique du patient vont être décrits dans la suite de ce chapitre : un processus **centré sur le patient**, continu, planifié et régulier, **intégré à la démarche de soins, indiqué par le médecin et proposé au patient qui y adhère librement**, développé entre une **équipe multidisciplinaire** et **le patient et/ou sa représentation** (dimension d'équipe, de coopération autour du patient).

1. Circulaire DHOS/DGS n° 2002-215 du 12 avril 2002 relative à l'éducation thérapeutique au sein des établissements de santé : appel à projets sur l'asthme, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

2. http://www.inpes.sante.fr/jp/cr/pdf/2007/Session3/session3_2903_apm/G.%20%20Leboube.pdf ; dernière consultation le 14/10/07.

3. <http://www.ephora.fr/> ; dernière consultation le 14/10/07.

4. http://www.craes-crips.org/publications/2007/travaux_commissions.pdf ; dernière consultation le 14/10/07.

L'ETP : par qui ?

Deux types d'intervenants peuvent être distingués : les promoteurs et les acteurs.

Concernant les promoteurs, le rôle des associations de patients est primordial dans le soutien de l'éducation thérapeutique du patient, la diffusion des messages, la participation à la formation des acteurs et à l'organisation des dispositifs. Les associations de santé, les institutions, les maisons de santé, les services hospitaliers et les structures de santé en général sont des promoteurs potentiels de ce processus.

Concernant les acteurs, le processus d'éducation thérapeutique nécessite une équipe pluri- et/ou multiprofessionnelle de personnels soignants formés à la démarche d'éducation thérapeutique (médecin, pharmacien, infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute, diététicienne, podologue, dentiste, psychologue, etc.), associée à un partenariat fort avec des intervenants non soignants (le patient lui-même, des associations de patients ou des représentants des patients, des travailleurs sociaux). L'éducation thérapeutique n'est pas un acte spécifique attribué à une profession de santé particulière, mais au contraire trouve sa richesse dans son organisation en équipes multiprofessionnelles. Chaque membre a une spécificité dont l'apport enrichit l'éducation thérapeutique (Deccache, 1999 ; Halimi, 2004). Participer à l'équipe d'éducation thérapeutique nécessite la cohérence des décisions thérapeutiques, des discours énoncés et des approches pédagogiques et psychosociales. L'instauration de réunions régulières d'équipe permettant d'effectuer des synthèses pour chaque patient et la mise en place d'un outil commun coordonnant les actions réalisées du type « dossier d'éducation » sont des pistes intéressantes pour renforcer la cohérence du système.

Dans cette perspective, le pharmacien intègre les équipes multiprofessionnelles et apporte son expertise autour du médicament. Il peut être plus particulièrement chargé d'accompagner les patients dans la maladie et spécifiquement dans la compréhension, l'adhésion au traitement prescrit, dans le respect des prises et dans le bon usage des médicaments en termes de modalités, de précautions et d'organisation pratique (Jacquemet, 2000). Nous reviendrons sur ce point en synthèse du paragraphe.

L'ETP : pour qui ?

L'éducation thérapeutique vise les patients atteints de pathologie(s) chronique(s) ou d'une pathologie de durée limitée, nécessitant une prise en charge complexe et/ou à risque. Évidemment incluse dans ce périmètre, la gestion des médicaments à risques (type anticoagulant oral, chimiothérapies, antiépileptiques, etc.) ou prescrits dans le cadre d'équilibres cliniques précaires (immunosuppresseurs, antirétroviraux, etc.). Cette démarche est intégrée dans la stratégie de soins proposée au patient. Les patients inclus dans ces dispositifs d'éducation thérapeutique sont volontaires et libres de refuser d'y entrer. La participation de la famille et/ou de proches est possible uniquement en accord avec le patient.

L'ETP : quels objectifs ?

Rappelons que l'éducation thérapeutique n'est pas une simple diffusion d'informations. La démarche d'éducation thérapeutique s'appuie sur des modèles théoriques de l'apprentissage. Houssaye (1996) définit l'apprentissage comme l'acquisition d'un comportement nouveau ; cette acquisition étant consciente ou inconsciente. L'apprentissage est un processus actif au cours duquel l'apprenant sélectionne l'information en fonction de l'importance qu'il lui accorde. L'apprenant réfléchit avant, pendant et après l'action ; au cours de sa réflexion, il mobilise des représentations et des savoirs de sources diverses.

Il existe trois types de savoirs que l'apprenant peut acquérir (Giordan, 1999) :

- savoir : information, équilibre, temps, énergie, espace, fonction, mémoire, identité, évolution. Ces savoirs sont à l'origine de l'organisation de l'individu. Dans notre champ, ceci correspond aux connaissances de la maladie et de son traitement ;
- savoir-faire (démarches) : modélisation et simulation, mobilisation du savoir, argumentation, maîtrise de l'information, méthode expérimentale, clarification de situations ou de problèmes, méthode systémique. Ce savoir peut correspondre à l'apprentissage de gestes techniques ;
- savoir-être (attitudes) : confiance en soi, imagination créatrice, envie de communiquer, ouverture sur l'environnement, esprit critique, curiosité, envie de chercher.

La compétence peut alors se définir comme la potentialité d'une personne à mobiliser dans l'action un certain nombre de savoirs combinés de façon spécifique, en fonction d'un contexte particulier (Wittorski, 1998). Sans cette capacité de mobilisation et d'actualisation des savoirs, il n'y a pas de compétences, mais seulement des connaissances.

Sur cette base, l'éducation thérapeutique vise, de manière opérationnelle, à :

- améliorer l'attitude du patient face à l'acceptation de la maladie chronique et de son traitement et l'impliquer dans une démarche de construction de projet de vie qui intègre la pathologie ;
- améliorer les connaissances du patient sur la maladie chronique et son traitement pour une meilleure implication du patient dans la prise en charge de sa maladie et de la gestion de son traitement et une meilleure maîtrise de sa vie ;
- développer certaines compétences techniques chez le patient afin de lui permettre de participer à ses propres soins ;
- favoriser les comportements du patient susceptible de concourir à une bonne observance garant de l'efficacité du traitement ;
- développer certaines compétences chez le patient pour assurer son « autosurveillance » et mieux prévenir les complications éventuelles ;
- intégrer certaines habiletés sociales permettant au patient de développer une alliance thérapeutique avec les professionnels de santé et d'utiliser de manière optimale les structures de soins disponibles.

L'ETP : quelle mise en œuvre ?

En pratique, différentes modalités d'apprentissage sont mises en place sous la forme de consultations thérapeutiques individuelles, de séances d'éducation ou de stages en groupes.

Le modèle proposé par Gagnayre et d'Ivernois est fondé sur une approche systémique de l'éducation qui est particulièrement adaptée aux formations finalisées comme l'éducation des patients, aboutissant à des compétences objectivables. Cette approche comporte quatre étapes opératoires : le diagnostic éducatif, la détermination des objectifs d'apprentissage, la détermination du contenu éducatif et l'évaluation (Deccache, 1999).

Une des caractéristiques principales de ce modèle est d'être fondée sur les besoins des patients. La prise en compte de leurs réalités, leurs cultures, leurs représentations, leurs attitudes face à la maladie et leurs projets éventuels sont les fondements de la relation éducative (Lacroix, 1998).

Le diagnostic éducatif est la première étape de la démarche d'éducation qui permet d'appréhender différents aspects de la personnalité du patient, d'identifier ses besoins, d'évaluer ses potentialités, de prendre en compte ses demandes, de cerner ses représentations, d'évaluer son contexte socio-économique dans le but de proposer un *programme d'éducation personnalisé* (Calop, 2004).

► Étape 1 : diagnostic éducatif, culturel et social (DGS), en face à face

Dans le cadre des maladies chroniques, les représentations des patients contribuent à susciter ou à inhiber leurs comportements. Cette étape diagnostique vise à décrypter les comportements de santé, au regard du contexte du patient et à identifier des facteurs sur lesquels agir pour influencer sur les comportements jugés modifiables. On peut décrire, selon un modèle standard dérivé de celui de Green (1980), l'analyse des facteurs suivants :

- prédisposants ou « internes » : quelles connaissances, attitudes, valeurs, perceptions du patient vis-à-vis de la maladie et du traitement ? ;
- favorisants ou « institutionnels » : quelles ressources disponibles, quelle accessibilité aux structures et organisation de la prise en charge ? ;
- de renforcement : quelle motivation à se soigner pour le patient, au regard des ressources humaines disponibles autour de lui (support social) : attitudes et comportement du personnel sanitaire et autre, des pairs, des parents, des employeurs, etc. ?

Cette interaction intervenant-patient se développe sur un mode semi-structuré, l'écoute active étant fondamentale pour que le patient puisse exprimer le maximum d'éléments sur sa situation (Berthier, 1998).

► Étape 2 : définition des objectifs en accord avec les besoins et attentes des patients

Suite à l'analyse des attentes et besoins du patient, la deuxième étape consiste à définir les objectifs, les compé-

tences à atteindre par le patient (Assal, 1986). Une compétence est définie comme un but à atteindre par le patient afin d'être capable de gérer sa maladie et son traitement. Ces compétences peuvent être communes à tous les patients car devant être maîtrisées pour des raisons de sécurité et d'autres particulières à chaque patient en fonction de leurs besoins. Les compétences définies seront colligées dans un contrat d'éducation. Cette notion de contrat est actuellement discutée, du fait, d'une part, de sa connotation marchande, « obligeant » les parties en présence (et surtout le patient) et d'autre part, de la question des conséquences en cas de « rupture de contrat » d'un côté ou de l'autre.

► Étape 3 : plan d'action et moyens pédagogiques adaptés

Les compétences retenues permettront de sélectionner les contenus à apprendre par le patient et les méthodes et techniques pédagogiques utilisables. La détermination du contenu éducatif est une étape clé, étant donné qu'il est important de repérer si les concepts apportés par l'éducation sont recevables par le patient. À ce titre, il faut rappeler qu'il est fondamental de connaître au préalable l'architecture des connaissances initiales du patient, afin d'y ajuster de nouveaux acquis.

► Étape 4 : stratégie de mesure des effets de l'intervention

La dernière étape, de type « évaluation formative », est impérative en éducation thérapeutique. Elle permet de faire le point avec le patient sur les séances d'éducation réalisées, d'appréhender ce qu'il a retenu de cet apprentissage et de visualiser les points qui ont été mémorisés, intégrés et considérés comme pertinents pour le patient. Cette évaluation est réalisée de manière itérative.

L'ETP : où ?

L'action éducative peut être réalisée en ville, à l'hôpital et/ou au domicile du patient. Un espace dédié à cette activité est préférable. Le temps des séances doit de même être planifié.

L'ETP : quand ?

L'action éducative doit être réalisée si possible hors période aiguë, dans un temps indépendant des autres activités de soins mais intégré dans la démarche de soin globale, au moment jugé le plus opportun par le patient et l'équipe.

Cette action est continue, planifiée, régulière, sous couvert d'une évaluation au début de chaque nouvelle séance, des acquis et des attentes du patient.

Il est donc important de réfléchir au « bon moment », celui où le patient est « prêt », pour réaliser une séance d'éducation thérapeutique.

Au final, quelles spécificités du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient ?

Les actions entreprises par le pharmacien doivent intégrer une logique multiprofessionnelle avec une équipe de soins et/ou dans le cadre d'un réseau. La cohérence et la pertinence de processus d'ETP rendent ce prérequis nécessaire. Toute action isolée et/ou réalisée par un seul corps de métier risque d'être peu impactante, voire contre-productive. Respectant cette nécessaire construction multiprofessionnelle du processus de suivi éducatif du patient chronique, le pharmacien propose à l'équipe des compétences et savoir-faire originaux. Comme le décrivent de manière très explicite Jacquemet et Certain (2000, *in* Calop, 2004), le rôle du pharmacien, « au carrefour » de la chaîne de soins, se conjugue en plusieurs niveaux de services.

► Expliquer et informer le patient sur sa pathologie et les traitements qui lui sont proposés

Pour adhérer à la proposition de traitement, on part du principe que le patient doit comprendre *a minima* ce qui lui arrive, quels sont les médicaments qu'on lui propose, comment ils fonctionnent, quels en sont les bénéfices et les risques. Cette action du pharmacien doit être renforçante des messages déjà prodigués au patient (d'où la nécessité d'une grande cohérence des messages diffusés au sein de l'équipe ou du réseau de soins). Elle nécessite de recourir à des outils et documents adaptés à chaque type de contexte (outils construits en collaboration avec les patients et/ou association de patients et des professionnels intervenant dans le parcours de soins) (Lehmann, 2006).

► Veiller à une organisation pratique de la prise des médicaments adaptée au patient

Cela commence par la négociation d'un plan de prise avec le patient, intégrant ses contraintes et ses habitudes de vie. Cela englobe de même l'aspect approvisionnement (lors de la sortie de l'hôpital, par exemple, ou lors d'un départ en vacances, vérifier que la filière de l'approvisionnement est organisée et fiable). Enfin, le pharmacien doit expliquer et vérifier les modes de prise des médicaments : organisation concrète par exemple avec un pilulier, manipulation des formes galéniques – dextérité, vision, niveau d'alphabétisation suffisant – ; manipulation de dispositifs plus complexes d'auto-administration (par exemple injections sous-cutanées) ou d'autocontrôle (glucomètres).

► Être disponible et à l'écoute pour accompagner le patient

Cette disponibilité vise à répondre aux sollicitations « techniques » du patient, comme l'adaptation de la prise des traitements à des circonstances particulières (par exemple insulinothérapie et décalage horaire), et à rester vigilant sur sa motivation à se soigner. Le pharmacien, sous couvert des habiletés de communication nécessaires (Richard, 2005), doit être un des éléments de soutien social du patient, lors de situations de perte d'efficacité des thérapeutiques, de rechutes, de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées.

En tout état de cause, le référentiel de pratique du pharmacien dans le cadre d'un processus de suivi éducatif doit être formalisé, pour offrir la transparence nécessaire aux autres professionnels partenaires, la qualité pédagogique et didactique, la reproductibilité du service et donner les critères et indicateurs nécessaires à l'évaluation du dispositif (Léger, 2004 ; Roos, 2005).

L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT : QUEL IMPACT ?

En favorisant l'implication du patient dans les actions thérapeutiques le concernant, la prise en charge de sa maladie et la gestion de son traitement, différentes études ont montré que l'éducation thérapeutique permettait de réduire l'incidence et la gravité des complications, le nombre et la durée des hospitalisations engendrant une diminution des coûts de la prise en charge des maladies chroniques.

La première étude d'efficacité et d'efficience de l'éducation thérapeutique date de 1972 et rapportait une réduction significative des journées d'hospitalisation comprise entre 1,5 et 5,5 jours/patient, suite à la formation de patients diabétiques dans les milieux défavorisés de Los Angeles (Miller, 1972). Puis, l'étude de Fireman a montré une réduction de moitié du coût médical chez des patients asthmatiques ayant suivi une éducation thérapeutique, du fait de la prévention de 75 % de crises d'asthme et de la diminution de 80 % des visites en urgences et hospitalisations (Fireman, 1981). Depuis, de nombreuses équipes impliquées dans cette démarche d'éducation thérapeutique se sont engagées, dans différents domaines de santé, vers une démarche d'évaluation. Plusieurs revues récentes ont été publiées, pour la plupart spécifiques à une pathologie donnée, voire à une composante thérapeutique, principalement la prise en charge du diabète (Ismail, 2004 ; Norris, 2001 ; Moore, 2004), ou la prise en charge de l'hypertension (Schroeder, 2004).

Trois revues récentes évaluent l'impact de stratégies d'ETP de manière transversale, dans le cadre des pathologies chroniques les plus représentatives (diabète, asthme, arthrose, hypertension artérielle). La première étude ne propose pas de données quantitatives comparatives (Newman, 2004). La seconde analyse 71 essais cliniques (Warsi, 2004) et identifie des effets statistiquement significatifs sur des critères de jugement intermédiaires, dans le diabète (réduction de l'HbA1c), l'hypertension (amélioration de la pression artérielle) et l'asthme (réduction du nombre de crises) ; par contre les essais portant sur la prise en charge de l'arthrose ne mettent pas en évidence d'effet significatif (en général sur l'évolution de la douleur). Les auteurs concluent sur l'impact modeste à modéré des stratégies d'éducation thérapeutique, selon le champ de la pathologie chronique considéré. Ces résultats doivent être remis dans un contexte de grande hétérogénéité, et des stratégies éducatives analysées, et des méthodes d'évaluation utilisées.

La revue de Chodosh *et al.* (2005), ciblant plus spécifiquement les patients âgés, retrouve les mêmes résultats, à savoir que les programmes visant le diabète et l'hypertension artérielle produisent des bénéfices consistants, contrairement à ceux ciblant la sphère rhumatologique. Cette même étude avait comme objectif secondaire de déterminer l'impact spécifique des composants du processus d'ETP (suivi personnalisé; interventions de groupes; évaluation formative au cours du processus; support psychologique; interventions développées par le staff soignant plutôt que par des non-soignants). Aucun de ces critères ne permet de discriminer les stratégies en termes de bénéfice final.

Si l'on s'intéresse spécifiquement à l'impact des stratégies visant l'optimisation de l'observance médicamenteuse, la revue de Kripalani *et al.* (2007) nous propose une analyse des essais cliniques disponibles en classifiant les interventions selon trois types : celles qui décrivent une stratégie d'information (entretien en face-à-face ou au téléphone, séances de groupes avec supports pédagogiques divers, toute stratégie visant à renforcer la connaissance du patient sur sa condition); celles qui visent à modifier le comportement du patient (reminders, renforcements, incitations, outils tels que piluliers, calendriers, adaptation du plan de prise pour simplifier le quotidien); celles qui visent à renforcer le soutien familial ou social (consultation familiale, information aux proches, etc.). Au final, sur les 37 essais analysés, 12 touchent à des stratégies cognitives, 10 à des stratégies comportementales et 15 mixent deux ou trois des catégories proposées. Six des 12 stratégies cognitives modifient de manière significative l'observance des patients (mesurée en général soit par des auto-évaluations, soit par l'évolution de la consommation de médicaments); cependant, la plupart de ces stratégies n'impactent pas au plan clinique. Pour ce qui est des stratégies comportementales, les plus courantes visaient à simplifier le plan de prise avec le patient et à assurer une évaluation régulière des prises. L'impact en termes d'observance est significatif; l'impact en termes clinique reste mitigé, voire délétère (Girvin, 1999). Concernant les interventions combinées, plus de la moitié (8 sur 15) mettent en évidence un impact en termes d'observance et 4 révèlent un impact clinique significatif. Les auteurs concluent qu'une majorité des stratégies analysées permet d'améliorer l'observance thérapeutique mais que peu de montages méthodologiques permettent de mettre en évidence un impact en termes cliniques.

Il est clair qu'à de rares exceptions, pour lesquelles la stratégie d'éducation thérapeutique permet un impact rapide et cliniquement patent (Léger, 2004), ce sont des pathologies chroniques qui sont ciblées, pour lesquelles les évolutions cliniques escomptées s'effectuent à moyen, voire long terme selon le contexte clinique, ce qui rend difficile la mesure sur un plan méthodologique. On fait alors l'hypothèse que l'évolution favorable de critères intermédiaires, paracliniques ou biologiques, de qualité de vie, touchant aux modifications de comportements, aux connaissances voire à l'organisation des soins, fournit un argument suffisant pour implémenter la stratégie (Allenet, 2007).

À ce stade de la réflexion, il paraît intéressant de réaliser un focus sur l'évaluation de l'impact des actions d'un pharmacien dans l'équipe multiprofessionnelle impliquée dans le processus d'ETP. Les données de la littérature montrent dans l'ensemble la plus-value et l'efficacité des actions éducatives envisagées. La plupart des actions décrites impliquent des pharmaciens d'officine (Van Wijk, 2005) et/ou, dans les pays anglo-saxons, les pharmaciens travaillant au sein de cliniques ambulatoires spécialisées dans la prise en charge de maladies chroniques comme le diabète par exemple (Ragucci, 2005). Cependant peu de programmes éducatifs sont réellement formalisés. L'implication des pharmaciens hospitaliers dans la démarche d'ETP s'avère progressive, en lien avec leur implantation dans les unités des soins et le développement des activités de pharmacie clinique. En effet, cette présence pharmaceutique en unités de soins permet de réaliser de multiples services pharmaceutiques touchant à l'optimisation thérapeutique (adaptation posologique, proposition d'alternative thérapeutique, d'examens biologiques de suivi, suivi pharmacologique spécifique) qui positionnent le pharmacien comme acteur potentiel du suivi personnalisé du patient (Badger, 2007; Craig, 2007). Ce positionnement « multiservices » du pharmacien est sans doute nécessaire pour asseoir une démarche d'ETP, mais pas suffisante. Il lui manque une structuration ancrée sur des fondements pédagogiques précis et une valence multi ou interprofessionnelle, critère incontournable de la mise en place d'un dispositif d'ETP. De fait, les évaluations disponibles portent plutôt sur des services pharmaceutiques plutôt que sur des programmes d'ETP formalisés.

Certaines études nous permettent d'identifier des actions qui semblent être plus impactantes comme l'historique médicamenteux (bilan de la prise en charge thérapeutique, adhésion du patient et comportements associés, synthèse des effets indésirables vécus auparavant, analyse des comportements d'automédication, etc.) et la consultation pharmaceutique de sortie (synthèse de l'hospitalisation, entretien centré sur la compréhension par le patient de sa maladie, les traitements associés, la gestion pratique au quotidien, impact social, psychologique, etc.). Le suivi ambulatoire téléphonique semble aussi se positionner comme une action intéressante (réévaluation des traitements, description de symptômes (rôle d'alerte), adaptation de doses, renforcements en termes d'adhésion au traitement, évaluation du comportement d'automédication, relais avec les différents professionnels de santé impliqués, etc.) (Schnipper, 2006; Gattis, 1999).

De nombreuses études sont encore à réaliser pour discerner les actions efficaces et l'organisation optimale, ceci en gardant à l'esprit que certaines études montrent la possibilité d'une contre-productivité de cette activité pharmaceutique. Holland *et al.* (2005) mettent en évidence une augmentation des hospitalisations et pas d'amélioration de qualité de vie chez des patients âgés ayant bénéficié d'une stratégie de suivi éducatif à domicile par un pharmacien (2 visites à 8 jours d'intervalle). Le même constat est reproduit sur des patients insuffisants cardiaques (Holland, 2007). Les mêmes auteurs questionnent la qualité et

la pertinence de la communication entre pharmacien et patient âgé, lors de consultations pharmaceutiques, certains messages ou attitudes pouvant induire incompréhension, rejet, voire angoisse de la part des patients (Salter, 2007). Certaines hypothèses sont discutées, face à cet « effet nocebo » : des facteurs liés aux intervenants (manque de communication et/ou d'harmonisation entre professionnels de santé intervenant autour du patient, manque de spécialisation, induction possible d'anxiété par la visite du pharmacien au domicile, pouvant être ensuite associée à une dépendance envers les services de santé), des facteurs liés à l'action éducative (amélioration des connaissances impliquant une meilleure observance et une augmentation de la prévalence des effets indésirables, une augmentation du recours aux soins) et des facteurs liés au patient lui-même (comportements d'automédication). En tout état de cause, les auteurs renvoient les pharmaciens à la nécessité de formation et de travail en réseau.

UN EXEMPLE D'ACCOMPAGNEMENT PERSONNALISÉ, MULTIPROFESSIONNEL, CONTINU : LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS PAR LE VIH

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui, dans les phases très avancées de la maladie, conduit au syndrome d'immunodéficience acquise (sida), est connue depuis le début des années 1980. Si les progrès thérapeutiques ont été considérables depuis 20 ans, il n'en reste pas moins que la guérison définitive de cette infection est l'un des plus grands défis en matière de santé publique à l'échelle planétaire pour le vingt et unième siècle.

En 2007 malgré cette absence de thérapeutique permettant une guérison complète et définitive de l'infection par le VIH, les traitements actuels sont de plus en plus efficaces, de mieux en mieux tolérés et de moins en moins contraignants quant à leur prise quotidienne (moins de comprimés par prise, moins de prises journalières). Ceci contribue à favoriser l'observance, même si de nombreux autres paramètres sont en jeu et nécessitent un accompagnement pluridisciplinaire continu.

L'évolution des connaissances et l'apparition régulière de nouvelles thérapeutiques, depuis maintenant plusieurs années, ont fait basculer l'infection par le VIH vers un statut de maladie chronique. Cette position sous-tend une évolution dans la prise en charge des patients concernés.

Plusieurs problématiques sont en lien avec l'utilisation de thérapeutiques au long cours :

- l'adhésion au traitement par le patient : soit la capacité du patient à adopter une démarche active, à faire sien le traitement et à devenir partie prenante. Il est important de créer des conditions qui permettent à chaque sujet d'adhérer (et non de se plier) au traitement qui lui est proposé, avec ses moyens et ses capacités de mobilisation propres ;
- la gestion et la prise en charge des effets indésirables des médicaments antirétroviraux au long cours. Ces

effets sont souvent en relation directe avec l'utilisation de telle ou telle classe d'antirétroviraux. Ce sont principalement les perturbations du métabolisme glucidolipidique, à l'origine de troubles de répartition des graisses (lipodystrophies) et du risque cardiovasculaire associé, qui sont en cause. À cela s'ajoutent la toxicité mitochondriale due, en particulier, aux INTI, les complications hépatiques et osseuses, les pancréatites, les cytopénies, les atteintes rénales, les réactions cutanées, les troubles neuromusculaires et le syndrome de restauration immunitaire ;

- la gestion et la prise en charge des associations médicamenteuses potentiellement nombreuses au cours de l'infection par le VIH. Les nombreuses interactions médicamenteuses, notamment *via* le cytochrome P450 3A4, entre les antirétroviraux eux-mêmes et/ou avec un autre traitement, préventif ou curatif, d'infections opportunistes, d'une co-infection par le VHB et/ou le VHC, de la correction d'effets indésirables (troubles du métabolisme glucidolipidique par exemple), voire le traitement de toute pathologie intercurrente qui peut apparaître chez tout sujet, qu'il soit séropositif ou non, donne au suivi thérapeutique une place fondamentale dans la prise en charge des patients traités pour leur infection par le VIH.

L'énoncé exhaustif de ces interactions n'est pas possible ici. Nous renvoyons le lecteur à un ouvrage récent traitant de ce sujet (Dariosecq, 2005) ou au site Internet <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Une observance très rigoureuse des traitements est un facteur fondamental de réussite thérapeutique en termes de contrôle immunovirologique.

La mise en place de consultations d'éducation thérapeutique est un des moyens pouvant contribuer à améliorer l'observance au sein de cette population.

Conseils pharmaceutiques au patient

► Conseils pour la prise optimale des médicaments

L'importance du respect des doses, des horaires et des modalités de prises (en dehors ou au cours d'un repas) fera l'objet d'un soin particulier. Pour augmenter les chances de succès thérapeutique, le choix, notamment du premier traitement, pourra, au sein des possibilités médicalement envisageables, se faire avec le patient en tenant compte de ces souhaits et possibilités (une ou deux prises par jour, nombre d'unités de prise par administration, etc.).

Les différentes alternatives stratégiques doivent lui être proposées. Quoi qu'il en soit, le choix devra nécessairement tenir compte des conditions, du rythme et du style de vie du patient. Il conviendra notamment tenir compte des patients qui travaillent la nuit et qui peuvent avoir un rythme de vie différent les jours de repos.

Une place particulièrement importante sera consacrée à définir, avec le patient, les heures de prise du traitement, en intégrant dans ce choix le respect de certaines règles obligatoires (intervalle de 12 heures entre 2 prises pour un médicament pris 2 fois par jour ; administration de certains médicaments au coucher – l'éfavirenz par exemple). Au cours de ce choix,

il conviendra de garder à l'esprit que l'instauration du traitement tentera de respecter au mieux le rythme de vie du patient, malgré les perturbations qu'il induit, tout en garantissant un succès optimal. Il ne faut en effet pas oublier que ce traitement, une fois démarré, devra être pris à vie...

L'apprentissage de la gestion des décalages ou rattrapages de prises en cas d'oubli sera également primordial. Le respect des horaires est essentiel (toutes les 12 ou 24 heures). Ces heures correspondent le plus souvent à celles du petit-déjeuner et/ou du dîner. Elles ont, en outre, l'avantage de fixer la prise du médicament à des horaires déjà ancrés dans la vie du patient. Les décalages devraient absolument être évités, particulièrement au début des traitements et lors des 6 premiers mois notamment. Par la suite, les conséquences de légers décalages sont moindres, mais différentes selon les molécules et leur demi-vie d'élimination. En outre, il est plus sûr d'accompagner le patient vers une plus grande rigueur et une grande transparence, pour examiner avec lui, au cas par cas, les situations et conséquences d'éventuels décalages. Si une prise était oubliée, il peut être conseillé de prendre les médicaments jusqu'à 4 heures avant l'heure théorique de la prochaine prise, sans la doubler pour autant. Dépassé cette heure, la prise est abandonnée, étant entendu que, même en cas de rattrapage d'un oubli, les heures théoriques de prise ne changent pas. Il faut cependant insister avec conviction auprès du patient sur le fait que par exemple seuls deux, voire trois oublis peuvent être tolérés dans le mois (soit 95 % d'observance d'un traitement pris 2 fois par jour), l'idéal étant, bien entendu, de ne commettre aucun oubli.

► Conseils pour la bonne gestion des médicaments

Les conseils pourront porter sur la façon de gérer son stock de médicaments afin d'éviter une rupture d'approvisionnement, en allant chercher le traitement pour le mois suivant, une semaine avant la date de renouvellement du stock.

Des conseils devront être prodigués afin d'assurer une bonne conservation des médicaments (réfrigérateur pour la forme actuelle du *Norvir*, température ambiante, lumière). Des étuis isothermes accompagnés de blocs réfrigérants peuvent être proposés aux patients qui doivent se déplacer dans des pays chauds. Il conviendra notamment d'insister sur la gestion des médicaments au quotidien (utilisation de piluliers pour éviter le déconditionnement désordonné, rangement sécurisé et adapté au domicile). En outre, ce pilulier pourra permettre au patient de gérer son traitement lors de déplacement hors du domicile.

Démarche d'éducation thérapeutique du patient

► Mise en place d'un programme d'éducation

(Berki-Benhaddad, 2006 ; Jaquen, 2006)

Le niveau d'observance requis au cours d'un traitement antirétroviral est tel que, pour permettre un bon contrôle

immunovirologique (observance de 95 à 100 %), le groupe d'Experts (Yeni, 2006) insiste sur l'intérêt de la prise en charge pluridisciplinaire de cette maladie, notamment par la mise en place de consultations d'éducation thérapeutique. En effet, l'efficacité d'interventions structurées animées par des soignants ayant reçu une formation spécifique à l'éducation thérapeutique a été démontrée dans des essais randomisés (Gougéard, 2003 ; Pradier, 2003). Une efficacité optimale est obtenue par des interventions *a priori*, c'est-à-dire avant la mise sous traitement, favorisant ainsi l'observance, en prévenant les échecs thérapeutiques par l'utilisation optimale des médicaments prescrits, et en informant le patient d'éventuels effets indésirables, en particulier cardiovasculaires. Mais le champ d'action de ces consultations d'éducation thérapeutique est plus vaste que le simple conseil sur la bonne utilisation des médicaments. Une approche diététique, psychologique, sociale est souvent indispensable.

Un programme d'éducation se divise classiquement comme nous l'avons détaillé préalablement en quatre étapes :

- diagnostic éducatif ;
- contrat d'éducation basé sur un référentiel de compétences à acquérir par le patient ;
- mise en place de l'apprentissage ;
- évaluation du programme.

Ce programme d'éducation thérapeutique devra aborder un certain nombre de points et, notamment, la motivation et la compréhension des enjeux du traitement, la capacité du patient à le gérer, ainsi que ses connaissances sur la maladie et les modalités de sa prise en charge globale, notamment thérapeutique. Ce programme aura pour objectif de rendre le patient autonome face à sa maladie et à la façon de la gérer. Il devra, par exemple, mettre l'accent sur la possibilité qu'a le patient de recourir à l'offre de soin correspondant aux différents troubles observés (troubles majeurs ou mineurs) qui ne s'amélioreraient pas malgré les propositions conseillées pendant le programme d'éducation.

► Exemple de connaissances à acquérir au cours d'un programme d'éducation

En complément de l'accompagnement thérapeutique proprement dit, les thèmes de prévention sont essentiels à aborder avec les patients, qu'il s'agisse de la prévention concernant la contamination ou la surinfection des personnes déjà infectées, traitées ou non, ou encore de leur protection vaccinale.

Les conseils pour la prévention de la transmission de l'infection découlent des modes de transmission de l'infection (voie sexuelle, voie sanguine, transmission mère-enfant et allaitement maternel). Puisque la prévention reste le seul moyen efficace contre l'infection, il est primordial de dire et de répéter les messages aussi bien auprès de la population infectée par le VIH, que de la population générale.

• Prévention de la transmission de l'infection par voie sexuelle

Il est indispensable d'utiliser systématiquement un préservatif au cours de tout acte sexuel avec pénétration (vaginale, anale ou orale). L'utilisation de ce préservatif protège, en outre, de toute autre infection sexuellement transmissible (IST), notamment de l'hépatite B.

Il convient de rappeler et d'insister sur le fait qu'un seul rapport sexuel non protégé peut être à l'origine d'une contamination par le VIH.

Même si les deux partenaires sexuels sont contaminés par le VIH, les rapports avec pénétration doivent systématiquement être protégés par le préservatif pour éviter de se surcontaminer mutuellement.

L'utilisation systématique du préservatif et l'information de la population générale sur l'intérêt de cette utilisation dans la prévention de la transmission de l'infection par voie sexuelle pourraient être un moyen puissant pour faire reculer la maladie à l'échelle planétaire.

Chacun doit comprendre cette démarche et prendre conscience de la responsabilité à ne pas utiliser cette protection.

• Prévention de la transmission de l'infection par voie sanguine

- Le contact avec tout objet souillé de sang, potentiellement contaminé par le VIH (et donc potentiellement contaminant) doit être évité. En particulier, le partage de certains objets appartenant à une personne séropositive pour le VIH doit être pros crit : brosse à dent, tondeuse à cheveux, rasoirs (mécanique ou électrique), coupe-ongles, fil dentaire, matériel d'épilation, etc.
- En cas de blessure provoquant un saignement chez une personne séropositive, la plaie de cette personne doit être immédiatement désinfectée. Les objets en contact avec le sang seront soigneusement nettoyés et désinfectés (l'eau de Javel est efficace contre le VIH).

• Prévention de la contamination de l'infection par l'allaitement

Toute femme séropositive pour le VIH, même si sa charge virale est contrôlée (indétectable), avec ou sans traitement antirétroviral, ne doit pas allaiter. Un dialogue est nécessaire pour expliquer ce message, notamment chez les femmes pour qui cet acte revêt une importance toute particulière, en raison du contexte culturel dans lequel elle évolue.

D'une manière générale, une explication des modes de transmission de l'infection par le VIH doit être donnée, chaque fois que l'occasion se présente, à toute personne séropositive, mais aussi à toute personne de la population générale. En effet, les données épidémiologiques les plus

récentes (InVs, 2006) estiment à 40 000 le nombre de personnes en France ignorant leur séropositivité pour le VIH. Il est tout aussi important d'inclure dans ces explications les situations au cours desquelles il n'y a pas de danger de transmission : salive, larmes, sueur, contact et baiser de la peau saine, notamment.

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT ET PHARMACIE CLINIQUE : QUELLES PERSPECTIVES ?

Bond *et al.* (2000) identifient le conseil au patient sur les médicaments (*Drug counselling*) comme une des pistes que le pharmacien clinicien pourrait développer, afin de mettre en sécurité le patient. Cette stratégie s'insère dans un investissement d'ensemble auprès du patient, afin :

- de connaître sa problématique de santé, ses besoins, ses attentes (nécessité de construire un recueil d'information de qualité préalable à toute action de la part du pharmacien qui s'apparente au diagnostic éducatif) ;
- de détecter et gérer les problèmes liés à sa pharmacothérapie en partenariat avec l'équipe soignante (phase d'intervention pharmaceutique [Conort, 2004]) ;
- pour construire avec le patient ou sa représentation un parcours d'accompagnement qui s'échelonne, selon le contexte et ses besoins, de la diffusion simple d'information, à l'aide pour l'organisation des prises de médicaments jusqu'au support de la motivation du patient.

Ces différents niveaux d'offre s'insèrent dans la pratique pharmaceutique quotidienne, lors de la dispensation ou dans le cadre de programmes spécifiques.

Les prérequis au développement de ce type de service sont de plusieurs ordres :

- nécessité de **formation**. Cette nécessité est exprimée pour tous les corps de métiers de la santé, les propositions de formation structurées et validées étant encore peu développées, que ce soit en formation de base ou en formation continue¹ ;
- nécessité d'une **présence pharmaceutique** au contact du patient, lors de la dispensation, ou en unité de soins, afin de mettre en œuvre un recueil de données pertinent et actualisé sur le patient (observation pharmaceutique) ;
- nécessité de structurer un **référentiel de pratique** autour de l'accompagnement du patient à la prise des médicaments (quels thèmes abordés ? Comment ? Avec quels outils ? Et quels critères d'évaluation ?), ancré dans une démarche multidisciplinaire. Toute tentative de réduction de la démarche éducative à un corps de métier ne répond pas à l'objectif princeps de prise en charge globale et concertée du patient.

1. http://www.craes-crips.org/publications/2007/travaux_commissions.pdf ; dernière consultation le 14/10/07.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLENET B., CHEN C., ROMANET T., VIALTEL P. — Assessing a pharmacist-run anaemia educational programme for patients with chronic insufficiency. *Pharm. World Sci.*, 2007, 29 (1), 7-11.
- ANAES. — Éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique. Service des Recommandations et références professionnelles. Juin 2002.
- ANAES. — Éducation thérapeutique du patient asthmatique, adulte et adolescent. Service des Recommandations et références professionnelles. Juin 2001.
- ANAES. — Manuel d'accréditation des établissements de santé. Deuxième procédure d'accréditation. *Partie II: Les références d'accréditation. Chap III: Prise en charge du patient.* Direction de l'accréditation et de l'évaluation des pratiques, Anaes, Paris, septembre 2004.
- ASHP. — *Learning Community Schedules. Motivational Interviewing in a Medical Setting. Cases in type 2 Diabetes Management Learning Community.* Boston, 2005.
- ASSAL J.P. — Traitement des maladies de longue durée : de la phase aiguë au stade de la chronicité. Une autre gestion de la maladie, un autre processus de prise en charge. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 25-005-A-10, Elsevier, Paris, 18.
- ASSAL J.P., LACROIX A. — La technique des objectifs dans la prescription médicale et l'enseignement aux patients. *Education permanente* 1986, 85, 137-152.
- BADGER N., MULLIS S., BUTLER K., TUCKER D. — Pharmacist's intervention for older hospitalized patients. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2007, 64, 1794-1796.
- BANGSBERG D.R., HECHT F.M., CHARLEBOIS E.D. *et al.* — Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDES*, 2000, 14, 357-359.
- BAUDRANT M., ALLENET B., LE TALLEC C., FIGARI G., CALOP J. — Educating diabetic patients : integrating representations collected from children and their parents. *Pharm. World Sci.*, 2007, 12 [Epub ahead of print].
- BERKI-BENHADDAD Z., ECOBICHON J.L., MENTRE F. *et al.* — Consultation d'observance pour les malades infectés par le VIH et traités par antirétroviraux dans un service de maladies infectieuses et tropicales. Mise en place et première évaluation. *Presse Med.*, 2006, 35, 1241-1248.
- BERTHIER N. — *Les techniques d'enquête en sciences sociales. Méthodes et exercices corrigés.* Armand Colin, Paris, 1998.
- BOND C.A., RAEHL C.L., FRANKE T. — Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy*, 2000, 20 (6), 609-621.
- BRUCHON-SCHWEITZER M. — *Psychologie de la santé. Modèles, concepts et méthodes.* Dunod, Paris, 2002.
- CALOP N. — *Explicitation des attentes éducatives du patient vis-à-vis de l'acteur de santé.* Thèse de doctorat, Grenoble : Université Pierre Mendès France, soutenue le 15 décembre 2004.
- CANAM. — *Éducation pour la santé des jeunes : Démarches et méthodes. Expertise collective.* Inserm, Paris, 2001, 15.
- CHODOSH J., MORTON S.C., MOJICA W., MAGLIONE M., SUTTROP M.J., HILTON L., RHODES S., SHEKELLE P. — Meta-analysis : chronic disease self-management programs for older adults. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 143 (6), 427-438.
- CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE — Loi n° 91- 748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. Chap. I^{er} A, section I relative à l'information médicale.
- CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE — Charte du patient hospitalisé annexée à la circulaire ministérielle n° 95-22 du 6 mai 1995 relative aux droits des patients hospitalisés.
- CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE — Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1). Chap. II. Art. L. 1111-2.
- CONORT O., BEDOUCH P., JUSTE M., AUGEREAU L., CHARPIAT B., ROUBILLE R., ALLENET B. — Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J. Pharm. Clin.*, 2004, 23 (3), 141-147.
- DARIOSECQ J.M., TABURET A.M., GIRARD P.M. — *Infection VIH. Mémento thérapeutique* 2005. Doin, Paris, 2005.
- DECCACHE A. — Quelles pratiques et compétences en éducation du patient. *Recommandations de l'OMS, la Santé de l'homme*, 1999, 341, 12-14.
- DECCACHE A., LAVENDHOMME E. — *Information et éducation du patient. Savoirs et santé.* De Boeck, Bruxelles, 1989.
- DECCACHE A., MEREMANS P. — L'éducation pour la santé des patients : au carrefour de la médecine et des Sciences humaines. In : *L'éducation du patient au secours de la médecine.* SANDRIN-BERTHON B, Ed. PUF, Paris, 2000, 147-167.
- DGS — *Actualité de la réflexion sur l'Éducation thérapeutique du patient.* Rapport de la DGS, 2001.
- DI MATTEO M.R. — Variations in patients' adherence to medical recommendations : a quantitative review of 50 years of research. *Med. Care*, 2004, 42, 200-209.
- FIREMAN P., FRIDAY G.A., GIRA C. *et al.* — Teaching self-management skills in asthmatic children and their parents in an ambulatory care setting. *Pediatrics*, 1981, 68, 341.
- GAILLY J. — *Recommandations de Bonne Pratique. Arrêter de fumer.* Société Scientifique de Médecine Générale. Validation CEBAM (Centre Belge d'Evidence Medicine), mars 2005.
- GATTIS W.A., HASSELBLAD V., WHELLAN D.J., O'CONNOR C.M. — Reduction in Heart Failure Events by the Addition of a Clinical Pharmacist to the Heart Failure Management Team. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 1939-1945.
- GIORDAN A., GIRAULT Y., CLÉMENT P. — *Conceptions et connaissances.* Peter Lang, Berne, 1994.
- GIORDAN G. — *Une didactique pour les Sciences Expérimentales.* Belin, Paris, 1999.
- GIRVIN B., McDERMOTT B.J., JOHNSTON G.D. — A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J. Hypert.*, 1999, 17, 1627-1631.
- GOUGEARD C., BERNARD N., SOHIER N. *et al.* — Impact of an educational program on adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2003, 34, 191-194.
- GREEN L.W., KREUTER M.W., DEEDS S.G., PARTRIDGE K.B. — *Health education planning : a diagnostic approach.* Mayfield Publishing Company, Palo Alto, 1980.
- GUILBERT J.J. — *Guide pédagogique pour les personnels de santé.* OMS, Publication offset N° 35, nouvelle édition révisée et complétée, 6^e ed, Genève, 1998.

- HALIMI S. — Care of the diabetic foot. The contribution of each nurse... *Soins*, 2004, 689, 1.
- HAS. — *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques*. Recommandation pour la pratique clinique. Juin 2007.
- HAYNES R.B., TAYLOR D.W., SACKETT D.L. — *Compliance in health care*. John Hopkins Univ Press, Baltimore, 1979.
- HOLLAND R., BROOKSBY I., LENAGHAN E., ASHTON K., HAY L., SMITH R., SHEPSTONE L., LIPP A., DALY C., HOWE A., HALL R., HARVEY I. — Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure : HeartMed randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334 (7603), 1098.
- HOLLAND R., LENAGHAN E., HARVEY I., SMITH R., SHEPSTONE L., LIPP A., CHRISTOU M., EVANS D., HAND C. — Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ*, 2005, 330 (7486), 293.
- HOUSSEY J. — *La pédagogie: une encyclopédie pour aujourd'hui*. ESF, Collection pédagogie, 1996.
- ISMAIL K., WINKLEY K., RABE-HESKETH S. — Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 2004, 363, 1589-1597.
- IVERNOIS (D') J.F., GAGNAYRE R. — *Apprendre à éduquer le patient: approche pédagogique*. Collection « Education du patient » 2^e édition, Maloine, Paris, 2004.
- JACQUEMET S., CERTAIN A. — Education thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. *Bulletin de l'ordre*, 2000, 367, 269-275.
- JAUEN A., CERTAIN A., FARINOTTI R. *et al.* — Bilan des activités d'information et d'éducation thérapeutique à l'hôpital : application à la description de la place du pharmacien dans une consultation d'observance. *J. Pharm. Clin.*, 2006, 25 (3), 160-169.
- JODELET D. — *Les représentations sociales*. PUF, Paris, 1989.
- KRIPALANI S., YAO X., HAYNES R.B. — Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions : a systematic review. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167 (6), 540-550.
- LACROIX A., ASSAL J.P. — *L'éducation thérapeutique des patients. Nouvelles approches de la maladie chronique*. Vigot, Paris, 1998.
- LAU D.T., NAU D.P. — Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, 2149-2153.
- LÉGER S., ALLENET B., CALOP J., BOSSON J.L. — Therapeutic Education of patients receiving anticoagulants for thromboembolic venous disease : description of the Educ'AVK program. *J. Mal. Vasc.*, 2004, 29 (3), 145-51.
- LÉGER S., ALLENET B., PICHOT O., FIGARI G., CALOP J., CARPENTIER P., BOSSON J.L. — Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events : a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease. *J. Mal. Vasc.*, 2004, 29 (3), 152-158.
- LEHMANN A. — *Sécurisation de la rétrocession des médicaments à l'hôpital: optimisation de la diffusion de l'information*. Thèse de Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Grenoble, décembre 2006.
- LEPLAT J. — *Regards sur l'activité en situation de travail. Contribution à la psychologie ergonomique. Le travail Humain*. PUF, Paris, 1997.
- MARONDE R.F., CHAN L.S., LARSEN F.J., STRANDBERG L.R., LAVENTURIER M.F., SULLIVAN S.R. — Underutilization of antihypertensive drugs and associated hospitalization. *Med. Care*, 1989, 27 (12), 1159-1166.
- MICHEL P., QUENON J., DJIHOUD A., TRICAUD-VIALLE S., DE SARASQUETA A., DOMEQ S. — *Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale (Enquête ENEIS)*. DRESS Études et Résultats, 2005, 398, 1-16.
- MILLER L.V., GOLDSTEIN J. — More efficient care of diabetic patients in county hospital setting. *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286 (26), 1388-1391.
- MOORE H., SUMMERBELL C., HOOPER L. *et al.* — Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, CD004097.
- NEWMAN S., STEED L., MULLIGAN K. — Self-management interventions for chronic illness. *Lancet*, 2004, 364, 1523-1537.
- NORRIS S.L., ENGELGAU M.M., NARAYAN K.M. — Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes : a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2001, 24, 561-587.
- OSTERBERG L., BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005, 353, 487-497.
- PEDERSEN C.A., SCHNEIDER P.J., SCHECKELHOFF D.J. — ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings : Monitoring and patient education — 2006. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2007, 64, 507-520.
- PRADIER C., BENTZ L., SPIRE B. *et al.* — Efficacy of an educational and counselling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy : French prospective controlled study. *HIV Clinical Trials*, 2003, 4, 121-131.
- RAGUCCI K.R., FERMO J.D., WESSELL A.M., CHUMNEY E.C. — Effectiveness of Pharmacist-Administered Diabetes Mellitus Education and Management Services. *Pharmacotherapy*, 2005, 25 (12), 1809-1816.
- RICHARD C., LUSSIER M.T. — *La communication professionnelle en santé*. Éditions du Renouveau Pédagogique, Saint-Laurent, Québec, 2005.
- ROOS J., ALLENET B., GAUDIN P., JUVIN R., CALOP J. — Éducation thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : description du programme MédiPR. *J. Pharm. Clin.*, 2005, 24 (4), 217-223.
- SALTER C., HOLLAND R., HARVEY I., HENWOOD K. — "I haven't even phoned my doctor yet." The advice giving role of the pharmacist during consultations for medication review with patients aged 80 or more : qualitative discourse analysis. *BMJ*, 2007, 334 (7603), 1101.
- Schectman J.M., Nadkarni M.M., Voss J. — The Association Between Diabetes Metabolic Control and Drug Adherence in an Indigent Population. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1015-1021.
- SCHNIFFER J.L., KIRWIN J.L., COTUGNO M.C., WAHLSTROM S.A., BROWN B.A., TARVIN E., KACHALIA A., HORNG M., ROY C.L., MCKEAN S.C., BATES D.W. — Role of Pharmacist Counselling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 563-571.
- SCHROEDER K., FAHEY T., EBRAHIM S. — Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, CD004804.
- SMITH M.C. — Predicting and detecting Noncompliance. In : SMITH M.C., WERTHEIMER A.I., ed. *Social and behavioural*

62. L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes

- aspects of pharmaceutical care*. Pharmaceutical Products Press, New York, 1996, 323-350.
- SOKOL M.C., MCGUIGAN K.A., VERBRUGGE R.R., CROGHAN T.W. — Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare costs. *Med. Care*, 2005, 43, 521-530.
- VAN WIJK B.L., KLUNGEL O.H., HEERDINK E.R., DE BOER A. — Effectiveness of interventions by community Pharmacists to Improve Patient Adherence to Chronic medication : A Systematic Review. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2005, 39 (2), 319-328.
- VERMEIRE E., WENS J., VAN ROEYN P., BIOT Y., HEARNshaw H., LINDENMEYER A. — Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with diabetes 2 mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, 18, CD003638.
- WARSİ A., WANG P.S., LAVALLEY M.P., AVORN J., SOLOMON D.H. — Self-management education programs in chronic disease : a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164 (15), 1641-1649.
- WITTORSKI R. — De la fabrication des compétences. *Éducation Permanente*, 1998, 135, 57-69.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION — *Adherence to long term therapies, time for action*. 2003, 27-30.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION — *Therapeutic patient education : continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases*. WHO Europe, 1998.
- YENİ P. (coordonnateur). — *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandation du groupe d'experts*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2006.

Annexe : valeurs biologiques usuelles chez l'adulte

Ces valeurs sont indicatives et peuvent varier légèrement d'un laboratoire à l'autre

Abréviations utilisées

Se : sérique ; PI : plasmatique ; SgA : sang artériel ; SgV : sang veineux ; U : urinaire ;
dU : urinaire sur 24 heures ; Erc : érythrocytaire ; LCR : liquide céphalo-rachidien
30 °C SFBC : valeurs recommandées à la température de 30 °C par
la Société française de biologie clinique ;
H : homme ; F : femme ; NN : nouveau-né

BIOCHIMIE

CONSTITUANTS AZOTÉS NON PROTÉIQUES

(H)	Se ou PI	Créatinine	60 à 115 $\mu\text{mol/L}$	7 à 13 mg/L
(F)	Se ou PI	Créatinine	45 à 105 $\mu\text{mol/L}$	5 à 12 mg/L
(H)	Se ou PI	Urate (acide urique)	180 à 420 $\mu\text{mol/L}$	30 à 70 mg/L
(F)	Se ou PI	Urate (acide urique)	150 à 360 $\mu\text{mol/L}$	25 à 60 mg/L
	Se ou PI	Urée	2,5 à 7,5 mmol/L	0,15 à 0,45 g/L
(H)	dU	Créatinine	10 à 18 mmol/24 h	1 100 à 2000 mg/24 h
(F)	dU	Créatinine	9 à 12 mmol/24 h	1 000 à 1 350 mg/24 h
	dU	Urate (acide urique)	2,4 à 4,8 mmol/24 h	400 à 800 mg/24 h
	dU	Urate (acide urique)	300 à 500 mmol/24 h	18 à 30 g/24 h
		Clairance rénale de la créatinine relative à la surface corporelle	80 à 140 mL/min/1,73 m^2	1,5 à 2,30 mL/s/1,73 m^2

ÉLECTROLYTES-ÉLÉMENTS MINÉRAUX

PI	Sodium	135 à 145 mmol/L	135 à 145 mEq/L
PI	Potassium	3,5 à 4,5 mmol/L	3,5 à 4,5 mEq/L
PI	Chlorure	95 à 105 mmol/L	95 à 105 mEq/L
PI	CO ₂ total	22 à 28 mmol/L	22 à 28 mEq/L
PI	Osmolalité	295 à 310 mmol/L	295 à 310 mosm/L
PI	Ammonium	25 à 40 $\mu\text{mol/L}$	0,45 à 0,70 mg/L

ANNEXE

	Se ou Pl	Calcium	2,25 à 2,62 mmol/L	90 à 105 mg/L
	Se ou Pl	Calcium ionique	1 à 1,3 mmol/L	45 à 52 mg/L
(H)	Se ou Pl	Fer	10 à 30 µmol/L	0,55 à 1,65 mg/L
(F)	Se ou Pl	Fer	9 à 29 µmol/L	0,50 à 1,60 mg/L
	Se ou Pl	Capacité de fixation de la transferrine	50 à 70 µmol/L	2,80 à 3,90 mg/L
	Se ou Pl	Saturation de la transferrine	0,20 à 0,40	20 à 40 %
	Se ou Pl	Magnésium	0,75 à 1,00 mmol/L	18 à 24 mg/L
	Se ou Pl	Phosphate (inorganique)	0,95 à 1,25 mmol/L	30 à 40 mg/L
	Erc	Magnésium	2,14 à 2,65 mmol/L	52 à 65 mg/L
	LCR	Chlorure	120 à 130 mmol/L	120 à 130 mEq/L
	dU	Sodium	150 à 250 mmol/24 h	150 à 250 mEq/24 h
	dU	Potassium	25 à 100 mmol/24 h	25 à 100 mEq/24 h
	dU	Phosphate (inorganique)	16 à 32 mmol/24 h	500 à 1 000 mg/24 h
	dU	Calcium	2,5 à 6 mmol/24 h	100 à 240 mg/24 h

ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

SgA	pH (à 37°C)	7,35 à 7,45	
SgA	PCO ₂	4,7 à 6 kPa	35 à 45 mmHg
SgA	PO ₂	10,6 à 13,3 kPa	80 à 100 mmHg
SgA	Oxyhémoglobine/hémoglobine totale (SaO ₂)	0,94 à 1,00	94 à 100 %
SgA	Bicarbonate	22 à 26 mmol/L	
SgA	CO ₂ total	26 à 30 mmol/L	

ENZYMES

Les valeurs ci-dessous correspondent aux résultats obtenus avec les méthodes recommandées par la SFBC à la température de 30 °C. Ces valeurs peuvent varier selon les techniques ou selon les températures de détermination utilisées.

Se	Alanine aminotransférase (ALAT, TGP) 30 °C SFBC	4 à 40 UI/L
Se	Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) 30 °C SFBC	4 à 40 UI/L
Se	Créatine kinase (CK) 30 °C SFBC *	30 à 200 UI/L
Se	Gamma glutamyltransférase (GGT) 30 °C SFBC	8 à 35 UI/L
Se	Lactate déshydrogénase (LDH) 30 °C SFBC	100 à 350 UI/L
Se	Phosphatase alcaline (PAL) 30 °C SFBC	30 à 100 UI/L

* Il existe 3 iso-enzymes de la CK : la CK-BB cérébrale, la CK-MB cardiaque et la CK-MM musculaire.

L'iso-enzyme CK-MB ne doit pas être supérieure à 6 % de la CK totale.

MARQUEURS CARDIAQUES

Se	Myoglobine	< 80 ng/mL
Se	Troponine Ic *	< 0,35 ng/mL

* La valeur de 0,35 ng/mL comme limite de la troponine Ic, isoforme cardiaque de la troponine I est donnée à titre indicatif car ces valeurs peuvent varier de façon importante d'une trousse de dosage à l'autre.

GLUCOSE ET MÉTABOLITES DÉRIVÉS

PI	Glucose (méthodes enzymatiques)	3,90 à 5,30	mmol/L	0,70 à 0,95	g/L
SgV	Lactate	0,5 à 2,0	mmol/L	45 à 180	mg/L
LCR	Glucose	2,50 à 3,50	mmol/L	0,45 à 0,65	g/L

HÉMOGLOBINE ET DÉRIVÉS

(H)	Sg	Hémoglobine	8 à 10,50	mmol/L	130 à 170	g/L
(F)	Sg	Hémoglobine	7,50 à 9,30	mmol/L	120 à 150	g/L
(NN)	Sg	Hémoglobine	8,7 à 12,10	mmol/L	140 à 195	g/L
	Sg	Hémoglobine A ₂ /hémoglobine totale	< 0,035		< 3,5	%
	Sg	Hémoglobine glyquée/hémoglobine totale	< 0,08		< 8	%
	Se ou PI	Bilirubine totale	< 17	µmol/L	< 10	mg/L
	Se ou PI	Bilirubine conjuguée	0		0	
	Se ou PI	Bilirubine non conjuguée	< 17	µmol/L	< 10	mg/L

HORMONES

	Se ou PI	Insuline (méthode ELISA)	50 à 300	pmol/L	0,30 à 1,7	µg/L
	Se	Tétraiodothyronine (T4) libre	10-25	pmol/L		
	Se	Triiodothyronine (T3) libre	4-9	pmol/L		
	Se	ThyreoStimulating Hormone (TSH)	03-5	mU/L		
	PI _{8h} *	Cortisol (méthode par radio-compétition)	275 à 555	nmol/L	100 à 200	µg/L

* déterminé à 8 h du matin

LIPIDES ET LIPOPROTÉINES

	Se	Cholestérol total	4,10 à 6,20	mmol/L	1,60 à 2,40	g/L
	Se	Cholestérol HDL	0,90 à 2,00	mmol/L	0,35 à 0,75	g/L
	Se	Triglycérides	0,40 à 1,40	mmol/L	0,35 à 1,25	g/L
	Se	Phospholipides	2,00 à 3,20	mmol/L	1,50 à 2,50	g/L

ANNEXE

PROTIDES

Se	Protéines	65 à 80	g/L	
	Protéinogramme :			
Se	Albumine	35 à 50	g/L	50 à 65 %
Se	α_1 globulines	2 à 4	g/L	3 à 5 %
Se	α_2 globulines	4 à 8	g/L	6 à 10 %
Se	β globulines	6 à 9	g/L	9 à 15 %
Se	γ globulines	7 à 15	g/L	10 à 20 %
Se	Rapport albumine/globulines	1,20 à 1,50		

HÉMOSTASE, COAGULATION ET HÉMATOLOGIE

HÉMOSTASE ET COAGULATION

Sg	Temps de saignement (technique d'IVY)		< 10 min
Pl	Temps de céphaline activée		< temps témoin + 9 s
Pl	Taux de prothrombine*	0,75 à 1,00	
Pl	Fibrinogène	6,0 à 13,5	$\mu\text{mol/L}$ 2,00 à 4,5 g/L
Pl	Produits de dégradation du fibrinogène (PDF)		< 10 mg/L
Sg	Thrombocytes (plaquettes)	150 à 400	G/L 150 000 à 400 000 / μL
	Antithrombine III	20 à 24	mg/100 mL

* Temps de prothrombine = temps de Quick.

Il est recommandé d'exprimer la mesure du temps de prothrombine ou temps de Quick par l'INR (*International Normalized Ratio*) afin de réduire la variabilité interlaboratoires.

G : giga (10^9).

INR (INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO)

L'INR est le rapport du temps de Quick du patient (exprimé en secondes) sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (index de sensibilité international, caractéristique de la thromboplastine utilisée comme réactif du temps de Quick, déterminé par comparaison à une thromboplastine de référence internationale, considérée comme étalon).

$\text{INR} = (\text{temps de Quick du malade} / \text{temps de Quick du témoin})^{\text{ISI}}$

	Zones d'INR recommandées selon l'indication
Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique) Traitement des thromboses veineuses et emboliques pulmonaires Prévention des embolies systémiques en cas de prothèse valvulaire tissulaire, de fibrillation auriculaire, d'infarctus aigu du myocarde et de cardiopathie valvulaire	2 à 3
Prothèse valvulaire mécanique Embolies systémiques récidivantes	3 à 4,5

Un INR > 5 est associé à un risque hémorragique important.

HÉMATOLOGIE

(H)	Sg	Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		< 5 mm
(F)	Sg	Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		< 7 mm
(H)	Sg	Érythrocytes	4,25 à 5,7 T/L	4 250 000 à 5 700 000 / μ L
(F)	Sg	Érythrocytes	4,2 à 5,2 T/L	4 200 000 à 5 200 000 / μ L
(H)	Sg	Hématocrite	0,42 à 0,54	42 à 54 %
(F)	Sg	Hématocrite	0,37 à 0,47	37 à 47 %
(H)	Sg	Hémoglobine	8,0 à 10,5 mmol/L	130 à 170 g/L
				13 à 17 g/100 mL
(F)	Sg	Hémoglobine	7,5 à 9,3 mmol/L	120 à 150 g/L
				12 à 15 g/100 mL
		CCM hémoglobine	18 à 22 mmol/L	30 à 35 %
		TGM hémoglobine	1,65 à 2 fmol/L	27 à 32 pg
		VGM	80 à 100 fL	80 à 100 μ m ³
	Sg	Réticulocytes	20 à 80 G/L	20 000 à 80 000 / μ L
	Sg	Leucocytes	4,0 à 10 G/L	4 000 à 10 000 / μ L

f : femto (10^{-15}); G : giga (10^9); p : pico (10^{-12}); T : téra (10^{12}).

FORMULE LEUCOCYTAIRE

	Concentration absolue (G/L)	Valeur relative
Polynucléaires neutrophiles	2 à 7,50	0,50 à 0,75
Polynucléaires éosinophiles	< 0,50	< 0,05
Polynucléaires basophiles	< 0,10	< 0,01
Lymphocytes	2 à 4	0,20 à 0,40
Monocytes	< 1	< 0,1

G : giga (10^9).

EXPLORATION CARDIO-VASCULAIRE

TENSION ARTÉRIELLE (SELON LE *JOINT NATIONAL COMMITTEE*, 1997)

	Pression artérielle systolique (mmHg)	Pression artérielle diastolique (mmHg)
Tension optimale	< 120	< 80
Tension normale	< 130	< 85
Tension normale haute	130 - 139	85 - 89
Hypertension de stade 1	140 - 159	90 - 99
Hypertension de stade 2	160 - 179	100 - 109
Hypertension de stade 3	$\geq$ 180	$\geq$ 110

FRACTION D'ÉJECTION SYSTOLIQUE

La fréquence cardiaque varie de 0,5 à 0,75 (50 à 75 %) selon la méthode de mesure et l'âge du patient.

EXPLORATION RESPIRATOIRE

Valeurs moyennes (homme de 1,70 m).

		Normales
Volume courant ou volume circulatoire (VC)	volume inspiré ou expiré au repos dans une respiration normale	300 - 1 000 mL
Volume de réserve inspiratoire (VRI)		1 000 - 2 000 mL
Volume de réserve expiratoire (VRE)		1 000 - 2 000 mL
Volume résiduel (VR)		1 000 - 2 500 mL
Capacité vitale (CV)	volume d'expiration maximale après une inspiration maximale VC + VRI + VRE	2 000 - 5 000 mL
Capacité totale (CT)	CV + VR	6 000 mL
Ventilation minute (V)	VC x Fréquence respiratoire	8 - 15 L/min
Ventilation maximale (VM)	volume d'air mobilisé en 1 minute par hyperventilation volontaire	80 - 150 L/min
Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS)	volume expulsé pendant la première seconde d'une expiration forcée suite à une inspiration maximale, le plus rapidement possible	> 75 % de la capacité vitale 3 000 à 4 000 mL
Indice de Tiffeneau Fréquence respiratoire 12 à 18/min.	VEMS exprimé en pourcentage de la capacité vitale VEMS/CV x 100	> 70 %

POIDS ET TAILLE

INDEX DE MASSE CORPORELLE (IMC) : *BODY MASS INDEX* (BMI)

$$\text{IMC} = (\text{poids}) / (\text{taille})^2$$

(Normales : 18 à 25 chez l'adulte)

FORMULE DE LORENTZ

Le calcul du poids idéal peut aussi se faire par la formule de Lorentz :

$$\text{Femme : } P \text{ (Kg)} = T \text{ (cm)} - 100 - (T - 150)/4$$

$$\text{Homme : } P \text{ (Kg)} = T \text{ (cm)} - 100 - (T - 150)/2$$

Index général

A

α -bloquants, 44, 64, 65
 accidents d'exposition au sang, 324
 acide
 – folinique, 502, 505
 – folique, 502, 505
 – fusidique, 924
 activateurs des canaux potassiques, 77, 88, 92
 activité
 – anti-IIa, 546
 – anti-Xa, 545
 adéfovir, 353, 355
 – dipivoxil, 317
 adénoïdectomie, 988
 aérateurs transtympaniques, 988
 aérosol-doseurs, 582
 agents thrombolytiques, 140
 agonistes
 – 5HT₁, 758, 764, 769
 – dopaminergiques, 802, 804, 807
 albumine, 190, 203, 208
 alginates, 236, 240, 243
 allopurinol, 393, 394
 allylamines, 1097, 1111, 1118
 aminosides, 908, 917, 924, 962
 amiodarone, 109
 amygdaléctomie, 986
 analgésie contrôlée par le patient, 736, 739
 analgésiques, 723, 749
 analogue
 – de la prostaglandine F₂, 1188
 – des prostaglandines E, 218, 220
 analogues LHRH, 636
 anémies, 493, 508
 – hémolytiques induites par les médicaments, 505
 – mégaloïdiques, 505
 – par carence martiale, 494, 500
 angine, 982, 984
 angiocholite, 1030
 angioplastie coronaire transluminale percutanée, 80
 angor, 73, 100
 – d'effort, 74
 – de Prinzmetal, 76, 86
 – instable, 75
 – stable, 74, 80
 anomalies de la coagulation, 509, 527
 antabuse (traitement), 341, 347

antagonistes
 – des récepteurs aux leucotriènes, 569
 – des récepteurs de l'angiotensine II, 44, 64, 65, 106, 112
 antalgiques, 369, 723, 749
 – non opioïdes, 725, 730, 734, 746
 – opioïdes, 732, 736, 746
 – périphériques, 756, 764, 769
 antiacides, 226, 236, 240, 243
 antiagrégants plaquettaires, 79, 88, 92, 140
 antialdostérone, 45
 antiangineux, 87, 92
 antiarythmiques, 141, 147, 163
 antiasthmatiques, 565, 594
 antibactériens intestinaux, 281, 286
 antibiogramme, 936
 antibiothérapie, 935, 958
 antibiotiques, 907, 935, 958
 anticancéreux, 671, 719
 anticholinergiques, 802, 807
 anticholinestérasiques, 822
 anticoagulants oraux, 545, 556
 anticorps
 – anticoagulant circulant, 511
 – monoclonal anti-CD3, 1250
 – polyclonaux antilymphocytaires, 1250
 antidépresseurs, 846, 859, 882
 – intermédiaires, 863
 – psychotoniques, 863
 – sédatifs, 863
 – tricycliques, 760
 antidiabétiques, 441
 – oraux, 419, 427, 436
 antidiarrhéiques, 259
 antiépileptiques, 775, 801
 antifongiques, 1093, 1123
 antihistaminiques H₂, 218, 225, 228, 235
 anti-HTA d'action centrale, 64
 antihypertenseurs d'action centrale, 44
 anti-inflammatoires
 – aminosalicylés, 255, 260, 263
 – non stéroïdiens, 369, 389, 393, 394, 757, 819
 antimalariques de synthèse, 372, 377, 383
 antiostéoporotiques, 397, 413
 antiparkinsoniens, 801

antisécrétoires, 218, 219, 235, 240, 243
 – intestinaux, 281, 285
 antisérotinergiques, 759, 764, 769
 antithrombine III, 516, 522
 antithrombotiques, 140
 antituberculeux, 1125, 1139
 antiulcéreux, 218, 232
 antivitamines K, 534
 anxiété, 837, 857
 anxiolytiques, 837, 859
 appareils générateurs d'aérosols nébuliseurs, 582
 aprotinine, 519, 524
 arsenic (Acétarsol), 258
 ascite, 334, 343
 aspirine, 79, 88, 92, 147
 assistance circulatoire par contre-pulsion intra-aortique, 192
 asthme, 565, 594
 – aigu grave, 566, 573
 – chronique, 574
 atropiniques anticholinergiques, 569, 606
 attaque de panique, 838, 847
 autoanticorps anticoagulants circulants, 519
 automatisme cardiaque, 158
 avitaminoses K, 512
 azolés, 1109, 1118

B

β ₂-agonistes, 606
 β ₂-mimétiques, 567, 577, 585
 bactériurie asymptomatique, 964
 barbituriques, 827
 β -bloquants, 44, 77, 87, 92, 113, 119, 141, 147, 179, 338, 759, 764
 – par la voie locale, 1189
 benzbromarone, 393
 benzodiazépines, 827, 840, 853, 854
 biguanides, 419, 428, 436
 biofiltration sans acétate, 1173
 biphosphonates, 400, 408, 409
 bismuth, 274
 – sous-salicylate, 258
 bivalirudine, 79
 β -lactamines, 908
 blocs
 – auriculo-ventriculaires, 163
 – intraventriculaires, 163
 – sino-auriculaires, 163
 BMI, 1294

Body Mass Index (BMI), 1294
 bronchiolites, 973
 bronchite, 972, 973
 bronchodilatateurs, 606

C

calcitonine, 400, 409
 calcium, 408
 cancer, 621
 – bronchique, 622
 – colo-rectal, 628
 – de l’ovaire, 638
 – du poumon, 622
 – du rectum, 632
 – du sein, 632
Candida, 1094
 candidoses, 1093, 1123
 carbamates, 846
 carbamazépine, 793
 carbapénèmes, 924
 carcinome hépatocellulaire, 345
 céphalosporines, 924, 962, 1019
 chimiothérapie anticancéreuse, 671, 719
 chloral, 827
 choc
 – anaphylactique, 188, 195
 – cardiogénique, 136, 188, 196
 – des brûlés, 195
 – électrique, 167
 – hémorragique, 195
 – hypovolémique, 189, 193
 – septique, 188, 198
 – vasoplégique, 189
 cholécystite, 1030
 cholécystites/angiocholites, 1034
 cholestyramine, 274
 chorioamnionite, 998
 chrysothérapie, 376
 circulation
 – grande, 102
 – petite, 102
 – sanguine, 102
 cirrhose, 333
 – alcoolique, 340, 347
 – virale, 341
 clopidogrel, 79
 coagulation, 510
 – intravasculaire disséminée, 512, 519
 coantalgies, 725, 746
 cobalamines, 501
 colchicine, 389, 392, 394
 colites
 – à *Clostridium difficile*, 271, 277, 282
 – pseudo-membraneuses, 271
 côlon irritable, 280
 colonisation, 936
 coloration de Gram, 936

coma myxœdémateux, 465
 concentration
 – corpusculaire moyenne en hémoglobine, 494
 – minimale
 . bactéricide, 938
 . inhibitrice, 937
 concentrés
 – d’acide oméga 3 polyinsaturés, 141
 – érythrocytaires, 190
 – plaquettaires, 519, 524
 contraceptifs, 1225, 1244
 – oraux, 1228, 1234
 contraception, 1225, 1244
 corticoïdes, 607
 cotrimoxazole, 961
 crise
 – d’angoisse, 838, 847
 – thyrotoxique aiguë, 474
 cristalloïdes, 189, 202, 208
 Crohn (maladie de), 247, 268
 cromoglycate de sodium, 258
 cromones, 569, 585
 cyanocobalamine, 502
 cyclines, 908, 924
 cyclodestruction, 1189
 cyclopyrrolones, 827
 cyphoscolioses, 600
 cystite, 960, 962
 cytotoxiques, 671, 719, 1249

D

débit expiratoire de pointe, 586
 décongestionnants, 988
 défibrillateur implantable, 167
 déficits
 – acquis en facteur de la coagulation, 511
 – congénitaux en facteurs de la coagulation, 510
 dépendance, 832
 dépression, 859, 882
 dérivés
 – de l’ergot de seigle, 757, 764, 769
 – de l’opium, 281, 286
 – nitrés, 76, 92, 112, 142, 147, 192
 – sulfhydrilés, 372
 dermocorticoïdes, 1203, 1215
 desmopressine, 516, 519, 524
 dextrans, 202, 208
 diabète
 – de type I, 418
 – de type II, 418
 – insulino-dépendant, 418, 423
 – non insulino-dépendant, 418, 423
 – sucré, 417, 441
 dialyse, 1143, 1179
 – péritonéale, 1155, 1173

diarrhée, 269, 289
 – des traitements antibiotiques, 270
 – du sida, 271, 277
 – du voyageur, 270, 276, 282
 – induite par la chimiothérapie, 271, 279
 – infectieuse, 270
 – néonatale, 280
 – par malabsorption, 280
 diastole, 102
 disulfirame, 354, 356
 diurétiques, 44, 57, 65, 104, 111, 119
 – de l’anse, 45
 – thiazidiques, 45
 dobutamine, 191, 203, 208
 dopamine, 191, 203, 208
 dopathérapie, 806
 douleur(s), 723, 749
 – aiguë, 724
 – chez le brûlé, 734
 – chronique, 724
 – méthodes d’évaluation, 738
 – neurogènes, 733
 – neurogènes post-traumatiques, 733
 – par désafférentation ou neurogène, 725
 – par excès de nociception, 724, 733
 – postopératoires, 734
 D-pénicillamine, 354, 356
 dyslipidémies, 460
 – primaires, 453
 – secondaires, 453
 dysrythmies cardiaques, 157, 185

E

effet(s)
 – on-off, 809
 – post-antibiotique, 950
 électrophysiologie, 158
 – cardiaque, 158
 émoullients, 1204
 encéphalopathie, 334
 – hépatique, 345, 349
 endocardite
 – bactérienne, 1041, 1059
 – chez le toxicomane, 1045
 – sur prothèse valvulaire, 1045
 endométrite post-partum, 999
 entécavir, 317, 354, 355
 entérocolite, 270
 épilepsies, 775, 801
 épinéphrine, 191
 épuration extrarénale, 1143, 1164
 état de mal épileptique, 782
 états de choc, 187, 212
 excitabilité, 158
 extrasystoles
 – auriculaires, 161, 167

- hissiennes, 162
- ventriculaires, 162, 170

F

facteurs antihémophiliques, 519, 524
 fer, 495, 500
 fibrates, 455, 459
 fibrillation

- auriculaire, 161
- auriculaire (arythmie complète ou tachyarythmie complète), 168
- ventriculaire, 162, 172

 fibrinolyse, 510
 flucytosine, 1097
 fluoroquinolones, 282, 908, 924, 961
 flutter

- auriculaire, 161
- et tachysystolie auriculaires, 167

 folates, 501
 fondaparinux sodique, 79
 fosfomycine, 924
 fraction d'éjection systolique, 1293

G

gastro-entérite, 270
 gélatines, 190, 203, 208
 glaucome, 1183

- aigu par fermeture de l'angle, 1193
- primitif à angle ouvert, 1184

 glinides, 419
 glomérulopathies, 1158
 glucagon, 203
 glucocorticoïdes, 254, 260, 263, 336, 350, 354, 369, 569, 580, 585, 1023
 glycopeptides, 908, 918, 924
 goitre thyroïdien, 485
 goudrons, 1203, 1216
 goutte, 387, 395
 Gram (coloration de), 936
 grande circulation, 102
 greffe, 1247, 1270

- rejet, 1252

H

hébéphrénie, 885
Helicobacter pylori, 216, 221, 222
 hématose, 596
 hémobiofiltration, 1173
 hémodiafiltration, 1171
 hémodialyse

- intermittente, 1166
- itérative, 1153

 hémofiltration, 1171

- artério-veineuse continue, 1153

 hémorragies digestives, 223, 342, 348
 hémostase, 510
 héparine, 79, 88, 92, 142, 147, 542, 556

- de bas poids moléculaire, 533, 538, 540, 542, 556
- non fractionnée, 532, 537, 540

héparinémie, 546
 hépatites

- A (vaccins), 313
- virales, 309
 - . aiguës, 310
 - . chroniques, 312

 hernie hiatale, 234
 hétérosides cardiotoniques, 105, 112, 119
 hirudines, 534, 546, 556
 hôpital, 6
 hormonothérapie, 635
 humeur aqueuse, 1184
 hydroxocobalamine, 502
 hydroxyéthylamidons, 190, 203, 208
 hyperglycémie, 418, 441
 hypertension

- artérielle
 - . essentielle, 43
 - . gravidique, 55
 - . maligne, 52
 - . résistante, 55
 - . secondaire, 43
- portale, 334

 hyperthyroïdies, 471
 hypertriglycéridémie, 453
 hyperuricémie, 388
 hypnotiques, 825, 882
 hypocholestérolémiants, 139, 141, 147
 hypolipidémiants, 460
 hypothyroïdie, 463, 470

- auto-immune, 464
- iatrogène, 465
- secondaire, 465

 hypo-uricémiant, 389, 395
 hypovolémie, 188

I

iatrogénie médicamenteuse, 9
 ictère, 334
 IMC, 1294
 imidazolés, 1097
 immunoglobuline

- anti-HBs, 321
- spécifique anti-HBs, 315, 316, 326

 immunosuppresseurs, 260, 263, 370, 371, 377, 383
 implants de lévonorgestrel, 1236
 index de masse corporelle (IMC), 1294
 infarctus, 127

- du myocarde
 - . avec onde Q, 128
 - . sans onde Q, 128
 - . sans sus-décalage du segment ST, 76

 infections

- digestives, 1029, 1040
- gynécologiques, 993, 1003
- osseuses, 1005, 1014
- respiratoires
 - . basses, 971, 980
 - . hautes, 981, 992
- urinaires, 959

 inhalateurs de poudre, 582
 inhibiteurs

- calciques, 44, 64, 65, 77, 88, 92, 106, 147, 180
- de l'acétylcholinestérase, 818
- de l'anhydrase carbonique, 1186, 1190
- de l'enzyme de conversion, 44, 63, 64, 105, 112, 119, 141, 147
- de l'uricosynthèse, 389
- de la calcineurine, 1249
- de la HMG-CoA réductase, 454, 459
- de la monoamine oxydase, 866
 - . de type B, 813
- de la mTOR, 1249
- de la phosphodiesterase, 191, 203, 208
- de la pompe à protons, 218, 220, 225, 228, 236
- de la synthèse des cytokines, 1249
- sélectifs de la recapture
 - . de la sérotonine, 865
 - . de la sérotonine et de la noradrénaline, 865

 INR (International Normalized Ratio), 1292
 insomnie, 825, 837
 insuffisance

- cardiaque, 101, 125
 - . diastolique, 104
 - . droite, 104
 - . gauche, 103
 - . systolique, 104
- coronaire, 100
- hépatocellulaire, 334, 519
- rénale, 1143, 1179
 - . aiguë, 1156
 - . chronique, 1156, 1175
- respiratoire chronique, 595
 - . obstructive, 598
 - . restrictive, 599

 insulines, 419, 427, 436
 interférons

- α , 353, 355
- $\alpha 2$, 316

 intertrigos, 1094
 intolérance au gluten, 280
 intoxication

- alcoolique, 340
- digitale, 117, 172

 iridectomie périphérique, 1194
 iridotomie bilatérale, 1194

ischémie

- myocardique, 74
- myocardique silencieuse, 75
- silencieuse, 86

L

lamivudine, 317, 353, 356

leucémies, 655, 670

- aiguës, 656
- lymphoblastiques, 657
- myéloïdes, 659

lévartérol, 191

lévodopa, 802, 804

lévonorgestrel (implants), 1236

linsidomine, 88, 92

lymphomes, 645, 653

- agressifs, 650
- cutanés primitifs, 650
- de Burkitt, 650
- de Hodgkin, 645
- du manteau, 650
- folliculaires, 649
- non hodgkiniens, 645

M

macrolides, 908, 924

mal des transports, 297

mal épileptique, 782

maladie

- d'Alzheimer, 815
- échelle ADAS, 818
- échelle CDR, 817
- échelle de Lawton et Rody, GERI, 818
- échelle GDS, 817
- échelle MMSE, 817
- échelles CIBIC, 818
- test de Grober et Buschke, 817
- de Basedow, 473
- de Bouveret, 162
- de Hodgkin, 648
- de Lyme, 1006
- de Parkinson, 801, 814
- de von Willebrand, 511

mannitol, 1193

marqueurs cardiaques, 1290

mégalo blastose, 501

membranes de dialyse, 1153

méningites bactériennes, 1015, 1028

mesure ambulatoire de la pression artérielle, 42

méthodes d'évaluation de la douleur, 738

métronidazole, 258

migraine, 753

minipilule, 1234, 1237

minoxidil, 65

misoprostol, 225

molsidomine, 88, 92

monobactames, 924

morphine, 142, 147

- en intraveineuse, 139

mydriatiques sympathomimétiques, 1187

myocarde, 127

myotiques parasymphomimétiques, 1188

N

nadolol, 338, 353, 355

naltrexone, 356

néphropathies

- interstitielles, 1158
- vasculaires, 1159

neuropathies périphériques

- du diabétique, 733

névralgies

- du trijumeau, 733
- postzostériennes, 733

nitrofuranes, 909, 924

nitro-imidazolés, 909, 924

nitroprussiate de sodium, 192, 203

nodule thyroïdien, 485

noradrénaline, 191

norépinéphrine, 191

O

octréotide, 274, 338

œsophagite, 234, 238

œstrogènes, 401, 409, 819

œstroprogestatifs, 401

officine, 7

onychomycoses, 1094

onyxis, 1094

ordonnance, 31

ostéites, 1006

ostéomalacie, 397

ostéomyélites, 1006

ostéoporose, 397, 413

otite, 983, 987

oxygénothérapie, 140

P

paracentèse, 988

pénicillines, 924

période réfractaire, 158

périonyxis, 1094

péritonites, 1031, 1035

petite circulation, 102

Pharmaceutical Care, 19

pharmacie

- clinique, 9
- d'officine, 7
- hospitalière, 6

phénicolés, 908, 924

phénobarbital, 793

phénytoïne, 792

phobies, 839

plasma, 191

- frais congelé, 519, 524

pneumonie, 972, 974

polyarthrite rhumatoïde, 367

polyènes, 1097, 1108, 1118

polypeptides, 908, 924

ponction lombaire, 1018

pontage aorto-coronaire, 79

postcharge, 103

potentiel

- d'action, 158
- de repos, 158

poussées hypertensives, 52

pouvoir bactéricide (test), 939

PPSB, 519, 524

précharge, 102

pression

- artérielle, 42
- intraoculaire, 1184

Prinzmetal (angor de), 86

problèmes liés aux médicaments, 20

progestatif, 1234, 1237

prokinétiques, 236, 240, 243

propranolol, 338, 353, 355

prostaglandines, 1188

prostatite, 960, 963

protéine C activée, 192

protocole

- ABVD, 647
- ACVBP, 652
- BAVC, 663
- BFM, 657
- busulfan-cyclophosphamide, 663
- busulfan-étoposide, 663
- CAP, 641, 661
- carboplatine – cisplatine – ifosfamide, 641
- CHOP, 652, 661
- CMF, 637
- COP (CVP), 660
- CP, 641
- EBVP, 648
- EC, 637
- FAC, 637
- FEC, 637
- FolFox, 631
- FRALLE 93, 657
- FUN, 638
- IVP, 626
- LALA 94, 658
- MI. VIP, 626
- MOPP, 647
- NIP, 627
- POACH, 661
- TAC, 638
- TEC, 638, 663

pseudo-antialdostérone, 45

psoriasis, 1199, 1221
pyélonéphrite, 960, 963

Q

quinolénines, 909
quinolones, 908

R

radiofréquence, 167
ralentisseurs du transit, 281, 286
recto-colite
– hémorragique, 249
– ulcéro-hémorragique, 247, 268
reflux, 237
– gastro-œsophagien, 233, 246
rejet de greffe, 1252
remplissage vasculaire, 189, 193, 202, 208
résistance bactérienne, 951
respirateurs, 604
rétinoïdes locaux, 1204
rhinopharyngite, 982, 986
rhumatisme articulaire aigu, 982
ribavirine, 316
rifamycines, 908, 924

S

salpingite aiguë, 997
sang total, 190
schizophrénies, 883
sclérectomie, 1189
sclérothérapie, 343
segment ST, 127
sels d'or, 371, 377, 383
séquestrants d'acides biliaires, 455, 459
sevrage tabagique, 604
signes
– de Brudzinsky, 1017
– de Kernig, 1017
sinusites, 983, 987
slime, 1008
soin pharmaceutique, 19, 32
solutions
– de cristalloïdes, 189
– de réhydratation orale, 271, 281, 286
somatostatine, 338
sotalol, 109
spironolactone, 354
stimulation cardiaque, 167
stratification de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO), 639
substituts
– colloïdaux, 202, 208
– macromoléculaires du plasma, 190

sucralfate, 226
sulfamides, 924
– antibactériens, 908
– hypoglycémisants, 419, 428, 436
sulfasalazine, 372, 377, 383
surdosage aux AVK, 518
sympatholytique périphérique, 65
syndrome
– coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, 73, 75
– de désorganisation, 884
– de Reye, 744
– de Wolff-Parkinson-White, 162, 170
– de Zollinger-Ellison, 217, 224
– déficitaire, 885
– délirant, 885
– méningé, 1017
– psychotraumatique, 839, 848
– type parkinsonien, 893
– urémique, 1159
système multidoses Abak, 1191
systole, 102

T

tachycardies
– atriales, 161
– de Bouveret, 169
– jonctionnelles, 162, 169
– ventriculaires, 162, 170
temps de céphaline activé, 546
tension artérielle, 42, 1293
terlipressine, 338, 354
test du pouvoir bactéricide, 939
thalidomide, 259
théophylline, 580, 585
thérapeutique
– anti-infectieuse, 935, 958
– immunosuppressive, 1248
thiénopyridines, 79
thiolés, 372, 377, 383
thrombolytiques, 142, 147
thromboses veineuses, 529, 561
thymoanaleptiques, 859, 882
thyroïde, 464, 472
thyroïdectomie, 476, 487
thyroïdite, 464
– de DeQuervain, 473
– de Hashimoto, 464
– du post-partum, 473
thyrotoxicose, 473
ticlopidine, 79, 88, 92
tissu nodal, 158
topiques gastro-duodénaux, 220
torsades de pointes, 162, 172
toxi-infections alimentaires, 270, 274
trabéculéctomie, 1189
trabéculoplastie, 1189

traitement
– de l'hypertension artérielle, 41, 71
– des tachycardies supraventriculaires, 167
transplantation, 1247, 1270
– cardiaque, 110
– hépatique, 345
triazolés, 1097
trichomonase vaginale, 995
trimétazidine, 88, 92
trinitrine, 203
triptans, 758, 764, 769
trouble(s)
– anxieux généralisé (TAG), 839, 847
– obsessionnel compulsif, 839, 848
– panique, 838, 847
– phobiques, 847
tuberculose, 1125, 1139
tourista, 270

U

ulcère
– de stress, 223
– gastro-duodéal, 215, 232
– peptique, 216, 232
urate-oxydase, 390, 394
uricosuriques, 389

V

vaccin
– anti-*Haemophilus influenzae* type b, 1024
– contre l'hépatite A, 313
– contre l'hépatite B, 325
– contre les hépatites A et B, 316
vaginose bactérienne, 994
valproate de sodium, 793
varices œsophagiennes, 342, 348
vasodilatateurs, 76, 105, 112, 119, 192
– musculotropes, 48, 65
ventilation, 596
virus de l'immunodéficience humaine, 1061
vitamine
– B12, 502, 505
– D, 408
– K, 516
volume globulaire moyen, 494
vulvo-vaginite
– à *Candida*, 996
– infectieuses, 994

X

xanthine, 567, 606

Index des DCI

Numériques

17- β -estradiol, 401-403
 5-ASA, 256
 5-FC, 1120
 5-fluorocytosine (5-FC), 1096
 5-fluoro-uracile, 271-300, 551, 629, 672, 718, 1145, 1204-1207
 5-fluoro-uracile (5-FU), 1096
 5-méthoxypsoralène, 1204-1218
 6-mercaptopurine, 253-263
 6-thioguanine, 1145
 8-méthoxypsoralène, 1204-1218

A

abacavir, 1065-1090
 abatacept, 369-379
 abciximab, 79-92, 132-151, 550
 acamprosate, 337-360
 acarbose, 421-427
 acébutolol, 46-58, 78-97, 134-149, 165-174
 acénocoumarol, 139, 535-555
 acépromazine, 827-832
 acéprométhazine, 827
 acétazolamide, 105, 1146, 1186-1187, 1193
 acétopromazine, 832
 acétorphan, 286
 acétorphan racémadotril
 → voir acétorphan, 272
 aciclovir, 279, 667-672, 944-948, 1145, 1259
 acide
 – 5-aminosalicylique (5-ASA), 253
 – acétylsalicylique, 726
 – alendronique, 400-409
 – ascorbique, 497
 – citrique, 404
 – clavulanique, 962-969, 979, 1009
 – clavulanique-amoxicilline, 908-919
 – clavulanique-ticarcilline, 908-919
 – étidronique, 400-409
 – folinique, 501-505, 630, 658, 697
 – folique, 496-505, 784-785
 – fusidique, 1008, 1011, 1013
 – ibandronique, 400-409
 – méfénamique, 725, 1145
 – nalidixique, 908, 922, 1014
 – nicotinique, 446-461

– para-aminosalicylique, 1127
 – pipémidique, 908, 922, 961
 – ptéroylmonoglutamique
 → voir acide folique, 502
 – risédronique, 400-409
 – tranexamique, 517-524
 – ursodésoxycholique, 337-352
 – valproïque, 778-798, 820
 acitrétine, 1201-1204, 1214
 adalimumab, 258-260, 369-380
 adéfovir, 315-317, 362
 – dipivoxil, 317-327, 337
 adénine, 337-347
 adénosine, 169
 – triphosphate, 163
 adénosylcobalamine, 502
 adiazine, 1146
 adrénaline, 64, 146, 191, 207, 736, 872, 930, 1188
 adriamycine, 640-647, 659-665, 676
 ajmaline, 505
 albumine, 888
 alclométhasone, 1204
 alfacalcidol, 404, 1163
 alfuzosine, 62, 926
 alimémazine, 827, 832
 alizapride, 294-304, 674, 808-809
 allopurinol, 389-393, 429, 554, 580, 709-718, 1145, 1260
 almitrine, 601-613
 almotriptan, 757-766
 alphaméthylidopa, 505
 alprazolam, 674, 840-856, 1084, 1230
 alprénolol, 1133
 altéplase, 131-149
 altizide, 45
 aluminium, 221, 406-408, 499
 amantadine, 802-809, 899
 amcinonide, 1203
 α -méthylidopa, 808
 amikacine, 667, 908-930, 942-953, 962-968, 977-978, 1009-1014, 1034, 1126, 1136
 amiloride, 45-62, 111-115, 1157
 aminoglutéthimide, 555, 1236
 aminophylline, 431, 569-590, 926
 aminopyrine, 505
 amiodarone, 61-62, 82-93, 109-121, 161-184, 336-352, 465-473, 481-488, 554-600, 928-1084, 1215-1258

amisulpride, 90-91, 144-145, 887-893, 926-928
 amitriptyline, 729-748, 758, 767, 820, 863, 877
 amlodipine, 47-64, 78-90, 106, 1162
 amorolfine, 1099-1119
 amoxapine, 863
 amoxicilline, 219-230, 271-276, 609-908, 919, 943-948, 962-969, 979-983, 992, 1009, 1014-1018, 1027, 1046-1057, 1145
 amoxicilline + acide clavulanique, 344-349, 609-617, 1011, 1040
 amoxicilline/acide clavulanique, 973, 985, 992, 1014, 1034, 1137
 amoxicilline/clavulanate, 998
 amphotéricine B, 279, 428, 667-672, 931, 944, 951, 1010, 1096-1122, 1145-1257
 ampicilline, 210, 271-279, 505, 908-919, 939-953, 998-1002, 1018-1026, 1046-1057, 1145, 1218
 amprénavir, 928, 1065-1091
 amsacrine, 658, 672-690
 anakinra, 369-381
 analogue de l'insuline, 419
 anastrozole, 634
 anistréplase, 131
 anthraline, 1203-1216
 antihéparine de protamine, 147
 antithrombine III, 195-198, 516-522
 apomorphine, 292, 802-809
 apraclonidine, 1187
 aprépitant, 295-301
 aprindine, 164-165
 aprotinine, 195, 517-524
 aripiprazole, 887-893
 arsenic, 258
 ascorbate ferreux, 497
 aspirine, 79-97, 128-151, 200, 336-346, 369, 505-506, 516, 549-556, 725-750, 756, 973-978, 1145
 astémizole, 61-62, 177, 261, 378
 atazanavir, 1066-1092
 aténolol, 46-58, 78-96, 134-150, 165, 759-772, 1162
 atorvastatine, 82-91, 139-145, 446-461, 555, 1087, 1114-1115
 atropine, 150, 196-200, 278-281, 295-301, 571, 1194
 attapulgate, 272-284
 auranofine, 370

aurothiopropanol, 370
aurothiopropanol-sulfonate, 392
azathioprine, 248-268, 337-348,
369-382, 718, 1018, 1145,
1248-1268
azithromycine, 274-278, 908, 932,
962, 974, 985, 991, 998, 1052,
1057, 1127-1136
aztréonam, 908, 920, 932, 944, 953,
963, 977-978

B

bacampicilline, 908-919
bacillus, 273-284
bacitracine, 271
baclofène, 116, 733-738, 808
bambutérol, 568-579
bamifylline, 569-571
basiliximab, 1249-1265
béclométasone, 570, 592, 1136
béfunolol, 1187
bénazépril, 46-58
bendrofluméthiazide, 50-57
bénéthamine-pénicilline, 908-919
benfluorex, 446-459
bénorilate, 725
bensérazide, 802
benzathine-pénicilline, 908-919
benzbromarone, 90, 389-393, 554
benzérazide, 812
benziodarone, 389
benzylpénicilline, 908, 977
benzylthiouracile, 475-478
bépridil, 61-62, 78-92, 109-116,
144-145, 164-180, 261-378, 895,
926, 928, 1084, 1114-1115
bétaméthasone, 253-255, 570-592,
1203
bétaxolol, 46-58, 78, 1165, 1187, 1188
bévacizumab, 625-640
bézafibrate, 446-461
bicarbonate de sodium, 63, 200,
275-281, 574
bifonazole, 1098
bimatoprost, 1188-1189
bipéridène, 803, 899
bismuth, 258
bisoprolol, 46-58, 78, 107-122, 1162
bivalirudine, 79, 141
bléomycine, 647-652, 673-709
bleu de méthylène, 91, 147
bosentan, 336
brétylium, 164
brimomidine, 1187
bromazépam, 811, 835, 840-856
bromocriptine, 802, 899-926, 1258
bromosulfophtaléine sodique, 480
bromure de tiotropium, 606
bucizine, 294

budésônide, 253-255, 570-593
bumétanide, 45-60, 110-122,
1151-1162
buprénorphine, 725-749, 830
bupropion, 601-612
buspirone, 840-853, 927, 1115
busulfan, 663-667, 672-718
butoconazole, 997, 1099, 1107

C

cabergoline, 926
caféine, 285, 571
calcifédiol, 404, 1163
calcipotriol, 1204-1216
calcitonine, 400-403
– humaine, 400-405
calcitriol, 404-406, 1163-1177
calcium, 192-204, 221, 262, 351-354,
403, 499
candésartan, 47-59, 106-112
canrénoate de K, 45-58
canrénone, 111-114
capécitabine, 629-638, 672-673, 711
capréomycine, 1126-1136
captodiamine, 840-850
captopril, 46-58, 106-121, 134-151,
1145
carbachol, 1188-1189
carbamazépine, 225, 349, 407-429,
468, 555, 580-581, 729-746,
778-797, 820-854, 898-902, 927,
979, 1080, 1110-1115, 1133, 1145,
1230, 1257-1259
carbénicilline, 1145
carbidopa, 802-813
carbimazole, 475-478
carbonate de calcium, 468, 1162-1177
carboplatine, 300, 624-641, 673-678,
1145
carbutamide, 421-427
carmustine, 225, 651, 663-665, 673,
718, 1145
cartéolol, 46-58, 1187-1189
carvédilol, 54-63, 107, 122
caspofungine, 1097, 1119
céfaclor, 908, 983
céfadroxil, 908-920, 1053
céfalexine, 505, 908-920, 968, 1145
céfaloridine, 505
céfalotine, 505, 908-930, 962, 1145
céfamandole, 285, 505, 908-920, 926,
1036
céfapirine, 908-920
céfatrizine, 908-920, 983
céfazoline, 505, 908-920, 943-948,
1008-1011, 1036-1047, 1147
céfépime, 908-921, 977-978, 1009,
1035, 1049
céfixime, 276, 908-920, 962-966, 985

céfopérazone, 285, 908-920, 926, 943
céfotaxime, 276-280, 344-349,
908-920, 943-948, 953-962,
973-979, 1008-1014, 1019-1027,
1034-1049, 1145
céfotétan, 908-921, 998, 1036
céfotiam, 908-920, 973
céfotiam hexétil, 908-920, 978,
984-990
céfoxitine, 908-921, 943-948,
998-1001, 1035
cefpirime, 908-920, 977-978
cefpodoxime, 973
cefpodoxime proxétil, 908-920,
978-984, 990
céfradine, 908-920, 1145
cefsulodine, 908-920, 1145
ceftazidime, 300, 667, 908-932,
942-955, 968-977, 978, 1008,
1014-1019, 1049
ceftizoxime, 908-920
ceftriaxone, 276-280, 349, 908-920,
943, 948-953, 962-966, 973-979,
988-989, 998-1001, 1008-1014,
1019-1027, 1034-1035, 1046-
1049, 1056
céfuroxime, 908-920, 945-948,
965-973, 1019
céfuroxime axétil, 908-920, 978-984,
990
célécoxib, 369, 725-744
céliprolol, 46-58, 60, 78, 1162
cellulose, 272-283
céphalexine, 945-948, 1053
cérivastatine, 91, 555
certolizumab, 258-260
cétirizine, 673
cétuximab, 629-673, 705
charbon activé, 273
chloral, 827
chlorambucil, 369, 651, 665-673, 712
chloraminophène, 661
chloramphénicol, 144, 274-276, 429,
551, 791, 908-933, 943-948,
1019-1026
chlordiazépoxyde, 842-845, 1230
chlorhexidine, 612, 1033-1052
chlorhydrate de naloxone, 145
chlorméthine, 647-651, 673-684,
1204-1213
chloroquine, 370-383
chlorothiazide, 431
chlorphéniramine, 297
chlorpromazine, 90-91, 144-145, 293,
336, 505, 674, 819, 887-895, 926,
928
chlortalidone, 57, 1145
chlorure
– de calcium, 198

– de potassium, 62, 271
 – de sodium, 271-288, 431
 cholestyramine, 172, 259-268, 274, 278, 468, 502, 1259
 cibenzoline, 109, 164-176
 ciclétanine, 45-57
 ciclopirox, 1099-1119
 ciclopiroxolamine, 1099-1119
 ciclosporine, 43, 62, 91, 225, 248-268, 342-353, 369-385, 407, 664-668, 927, 1087, 1109-1116, 1133, 1145, 1204-1217, 1230, 1249-1268
 cilastatine, 955
 cilazapril, 47-58, 106-112
 cimétidine, 218-227, 235-242, 502, 555, 580, 718, 791, 808, 1145, 1258
 ciprofibrate, 446-459
 ciprofloxacine, 254-258, 274-289, 349, 499, 554, 808, 908, 931, 943, 955, 961, 962, 968, 1009, 1035, 1050, 1127, 1138, 1145, 1165
 cisapride, 90-91, 144, 145, 172, 236, 245, 554, 804, 809, 926, 928, 1084, 1114-1115
 cisplatine, 295-300, 505, 624-641, 650-652, 673-679, 1145
 citalopram, 554, 846-847, 863-880, 902
 cladribine, 661-665, 673-693
 clarithromycine, 90, 219-230, 278, 429, 908-926, 985-990, 1053-1057, 1087, 1127-1138, 1165, 1257-1262
 clévudine, 362
 clindamycine, 271, 673, 908-922, 944, 951, 986, 994-1002, 1007-1013, 1036-1053, 1057, 1258
 clobazam, 778, 840-850
 clobétasol, 1203
 clofazimine, 278
 clofibrate, 1145
 clomipramine, 733, 846-848, 863-879
 clonazépam, 733-738, 778-787, 842-856
 clonidine, 44-64, 735, 875
 clopidogrel, 79-97, 132-151, 550
 clorazépate, 674, 827-831, 840-850
 clotiazépam, 840-841, 850
 clotrimazole, 996-1000, 1258
 cloxacilline, 908-919, 943-953, 977-999, 1008-1013, 1023-1046, 1057
 clozapine, 225, 612, 791, 808-809, 819, 886-887, 901, 1084
 cobamamide, 502-503
 codéine, 272, 725, 750-756, 973
 colchicine, 389-395, 502, 1210
 colécalciférol, 403
 colestyramine, 352, 407, 446-462, 555
 colistine, 272-285, 908-923, 1145

cotrimoxazole, 271-289, 910, 961-969, 975, 983, 1018-1026, 1138, 1145
 cromoglycate de sodium, 258, 571, 591
 cuivre, 497
 cyamémazine, 90-91, 144-145, 887, 898, 926-928
 cyanocobalamine, 501-504
 cyclophosphamide, 300, 369-374, 624-641, 648-652, 657-667, 672-680
 cyclosérine, 502
 cyprotérone, 1231
 cyprotérone acétate, 401
 cytarabine, 431, 650-652, 657-667, 672-673, 693

D

dacarbazine, 647, 672-684
 daclizumab, 1249, 1265
 dactinomycine, 665
 dalfopristine, 908, 953, 1047
 daltéparine, 88, 133-140, 533-544
 danaparoïde sodique, 534-559
 danazol, 432, 554
 dantrolène, 62, 90, 144
 dapsone, 945
 daptomycine, 1047
 darbepoïétine alpha, 498, 1163
 daunorubicine, 657, 665-672, 688
 D-cyclosérine, 1127
 DDAVP, 1152
 délavirdine, 91, 145, 172, 1065
 désipramine, 820, 864-877
 désirudine, 534-558
 deslanoside, 105
 desmopressine, 195, 516-524, 1152
 désogestrel, 1234-1241
 désonide, 1203
 dexaméthasone, 196-200, 300, 570-577, 650-652, 674, 738, 1023-1025, 1111
 dexchlorphéniramine, 570, 1116-1122
 dextran 40, 90, 144, 550
 dextran 70, 190, 193
 dextrométhorphane, 874-875, 973, 978
 dextropropoxyphène, 725, 750-756, 761, 791, 1084
 diazépam, 200, 340, 778-798, 840-850, 1230
 diazoxide, 48-61, 198
 diclofénac, 505, 734-736, 757-761
 diclofénamide, 105
 didanosine, 322, 1065-1088, 1109, 1121, 1133-1138
 diflucortolone, 1203
 diflunisal, 378-392, 551, 1145
 difluprednate, 1203
 digoxine, 105-123, 226, 1110, 1165-1178
 dihydralazine, 48-59, 106-115
 dihydrocodéine, 725-743
 dihydroergotamine, 757-772, 1084, 1115
 diltiazem, 47-62, 77, 106-116, 164-198, 225, 1133, 1257-1259
 diltiazem IV, 91, 178
 diménhydrinate, 294-299
 dinitrate d'isosorbide, 106-113
 diosmectite, 272-284
 dioxyanthranol, 1203
 diphémanil, 90-91, 144-145, 172, 928
 diphénhydramine, 294-299
 diphénoxyolate, 259, 272-288
 dipivéphrine, 1187-1191
 dipyridamole, 132
 dipyrone noramidopyrine, 505
 dirithromycine, 908-921, 984-990
 disopyramide, 61-62, 90-91, 109, 144-145, 163-178, 808-895, 927-928, 1133
 disulfirame, 285, 337-360, 554, 791, 1133-1136
 divalproate de sodium, 854
 dobutamine, 191, 205, 431
 docétaxel, 624-638, 672-699
 dolasétron, 294-304, 674
 dompéridone, 236-243, 293-306, 674, 745, 758, 804-813, 822
 donépézil, 818-823
 dopamine, 191, 210, 804, 864-875
 dopexamine, 191
 dorzolamide, 1187-1190
 dosulépine, 863-869
 doxazosine, 62
 doxépine, 863-877
 doxorubicine, 300, 624-641, 647-652, 672-689, 1083
 doxycycline, 275-282, 609-673, 908-924, 945, 948, 962, 978, 998, 1001, 1009
 doxylamine, 298, 827-832
 D-pénicillamine, 337-356, 369-382, 499
 dropéridol, 90-91, 144-145, 172, 293, 297, 887-895, 926-928
 drotrécogine alfa, 192-207

E

ébastine, 926, 1114-1115
 éconazole, 1098-1107
 éfavirenz, 1065-1091, 1111-1115, 1131, 1257-1259
 élétriptan, 757-766
 ellipticine, 505
 emtricitabine, 323, 1065-1092
 énalapril, 47-58, 106-121

encaïneide, 165
 enfuvirtide, 1066
 énoxacine, 285-392, 580-583, 908-926
 énoxaparine, 84-88, 133-140, 533-544, 1137-1153
 énoximone, 191, 208
 entacapone, 802-803
 entécavir, 315-327, 337-362
 éphédrine, 986
 épinéphrine, 875, 974
 → voir adrénaline, 191
 épirubicine, 636-638, 647-652, 672-689
 éplérénone, 105-115
 époétine alpha, 498, 1163
 époétine bêta, 498, 1163
 éprosartan, 47, 112
 eptifibatide, 79-92, 132-147, 550
 ergocalciférol, 404
 ergotamine, 804, 1084, 1115
 ergotamine tartrate, 757
 erlotinib, 624
 érythromycine, 61-62, 90-91, 144-145, 177, 261, 274-284, 293, 378, 505, 583-609, 673, 791, 813-821, 852, 895, 908, 921-932, 944-951, 979-983, 990-999, 1002-1008, 1145, 1165, 1215, 1257, 1266
 érythromycine-sulfafurazole, 908-922
 érythromycine-sulfisoxazole, 908
 érythropoïétine, 43-64
 escitalopram, 846-863, 869
 esmolol, 62-90, 134-144, 165-178
 ésoméprazole, 218-226, 236-240
 estazolam, 827-831
 estradiol, 401-403
 estradiol valérate, 401
 estramustine, 145
 étanercept, 369
 éthambutol, 278, 349, 941-948, 1126-1138, 1145
 éthanolamine, 343
 éthinyloestradiol, 1087, 1228-1239
 éthionamide, 1127-1133
 éthosuximide, 778-795, 1230
 éthynodiol, 1229-1241
 étidronate, 369
 étifoxine, 840-850
 étomidate, 574, 591
 étonogestrel, 1234, 1238
 étoposide, 300, 624, 647-652, 667-672, 692
 évérolimus, 1249-1266
 ézétimibe, 446, 459

F

facteur
 – de Willebrand, 515-522

– VII, 515-522
 – VIII, 511-526
 – XI, 515
 famotidine, 218-226, 235-242, 1152
 felbamate, 778-795
 félodipine, 47-59, 78-90, 106, 1110
 fenbufène, 392
 fénofibrate, 446-461, 554
 fénoprofène, 1145
 fénotérol, 570-580
 fénoxazoline, 874, 986
 fentanyl, 725-749
 fenticonazole, 1098, 1107
 fer, 468
 ferédétate de sodium, 497
 fibrinogène, 515-526
 filgrastime, 659, 663-665
 flécaïne, 109
 flécaïneide, 164-179
 floctafénine, 61, 90, 116, 144-151, 177, 352, 725-748, 756-771, 1145
 fluconazole, 554, 580, 666-667, 672, 945-951, 996-1001, 1097, 1122-1138, 1257-1258
 flucytosine, 1100-1116, 1157
 fludarabine, 661-665, 673-694
 fluindione, 535-545
 fluméquine, 908-922
 flunarizine, 758-767, 809
 flunisolide, 571-592
 flunitrazépam, 827-834, 842
 fluocinolone, 1203
 fluocinonide, 1203
 fluoxétine, 554, 748-749, 797-820, 846, 863-877
 flupentixol, 887-893
 fluphénazine, 887-895
 fluticasone, 570-579, 615
 fluvastatine, 446-457, 555, 1087
 fluvoxamine, 554-580, 808-812, 835, 863-877
 fondaparinux, 132-147, 534-556
 – sodique, 79-95
 formestane, 635
 formotérol, 568-591
 fosamprénavir, 1065-1092
 foscarnet, 279, 1145-1165
 fosfomycine, 909-931, 961-967, 977, 1007-1014
 – trométamol, 909-923, 961-966
 fosinopril, 46, 58, 106, 112, 1162
 fosphénytoïne, 165, 261, 778-795, 1115
 fotémustine, 673-685
 framicétine, 908
 fumarate ferreux, 497
 furazolidone, 275
 furosémide, 45-57, 108-122, 151, 196-210, 338-360, 1136, 1145-1162

G

gabapentine, 729, 758-767, 778-795
 galantamine, 818-824
 ganciclovir, 279, 704, 945-950, 1083, 1165, 1260-1269
 gemcitabine, 624-640, 647, 673-696
 gemfibrozil, 432, 446, 459, 554
 gentamicine, 908-930, 939-955, 962-969, 991-998, 1002-1008, 1014-1020, 1026-1035, 1057, 1165
 glafénine, 505
 glibenclamide, 421-432
 glibornuride, 421-427
 gliclazide, 361, 421-427
 glimépiride, 421, 427
 glipizide, 421-432
 glucagon, 192-203, 435-441
 gluconate
 – de calcium, 63-198
 – de potassium, 361
 – ferreux, 497
 goséréline, 636
 granisétron, 294-305, 666-674
 griséofulvine, 260, 555, 808, 1133, 1230
 guanéthidine, 207
 guanfacine, 44-62, 875

H

halofantrine, 61-62, 90-91, 144-145, 177, 261, 378, 1087, 1114-1115
 halopéridol, 90-91, 144-145, 293-296, 674, 734, 819, 887-895, 926-928
 halothane, 336, 583
 hémisuccinate d'hydrocortisone, 196, 204
 héparine(s), 79-97, 129-151, 168-182, 195, 667, 742, 1112-1153
 – calcique, 532-542
 – sodique, 533-543
 heptaminol, 899
 hirudine, 510-519
 hydralazine, 106-113, 256, 505
 hydrate de carbone, 271
 hydrochlazone, 286
 hydrochlorothiazide, 45-57, 97, 111-121, 505
 hydrocortisone, 253-255, 1112-1122, 1203
 hydromorphone, 725-737
 hydroquinidine, 90-91, 144-145, 164-178, 361, 1111
 hydroxocobalamine, 208, 501-504
 hydroxychloroquine, 370-383
 hydroxyde
 – d'aluminium, 219-227
 – de magnésium, 219-224
 hydroxyéthylamidon, 338-359

hydroxyurée, 665
hydroxyzine, 673, 840-853

I

ibuprofène, 460-461, 505, 725-748, 757-761, 1116-1145
ibutilide, 90-91, 144-145, 164-180, 926-928
idarubicine, 657-667, 672, 690
ifosfamide, 624-641, 650-652, 672-718, 791, 1145
imatinib, 662, 665, 713-718
imidapril, 47
impipénem, 667, 930, 943-955, 977-978, 1007-1008, 1011-1022, 1035, 1048-1049, 1056, 1145
impipénem-cilastatine (thiénamycine), 908, 920
imipramine, 729-748, 820, 863-877, 1230
indapamide, 45-57, 813
indinavir, 928, 1066-1092, 1120, 1131-1138, 1145
indométacine, 378, 389-392, 1145, 1210
indoramine, 758-768
influximab, 252-263, 369-385
insuline, 54-63, 285
– à séquence humaine, 419, 420
interféron
– $\alpha 2a$, 315, 337
– $\alpha 2a$ pégylé, 348
– $\alpha 2b$, 315, 337, 348
– $\alpha 2b$ pégylé, 348
– PEG $\alpha 2a$, 337
– PEG $\alpha 2b$, 337
– pégylé $\alpha 2a$, 331
– pégylé $\alpha 2b$, 331
iode radioactif, 465, 474-481
iodure
– de potassium, 467, 474, 480
– de sodium, 477
ipratropium, 569-578, 609-616
iproniazide, 749, 863-869, 1128
irbésartan, 47-59, 112
irinotécan, 271, 629-672, 718
isépamicine, 908-921, 977-978
isoconazole, 1098-1107
isoniazide, 256, 336-352, 505, 791, 941-949, 1109, 1126-1138, 1165
isoprénaline, 1151
isosorbide
– dinitrate, 77-89, 192
– mononitrate, 77-87
isradipine, 48-59, 1110
itraconazole, 90-91, 145, 177, 279, 554, 718, 791, 821, 852, 945-949, 996-1000, 1087, 1097-1133, 1257-1262
ivabradine, 77-82

J

josamycine, 908, 928-979, 983-990

K

kanamycine, 908-930, 1126-1136
kétaconazole, 1087
kétamine, 574-591
kétoconazole, 90-91, 145, 429, 666, 821, 945-949, 996-1000, 1083, 1097-1120, 1133, 1257-1262
kétoprofène, 261, 725, 748, 757-761
kétotifène, 571-592

L

labétalol, 46-58, 1162
lacidipine, 47-59
lactitol, 338-345
lactobacillus, 273-284
lactobionate, 908-921
lactulose, 338-362, 745
lamivudine, 315-327, 337-362, 1065-1092, 1165
lamotrigine, 778-797
lanréotide, 1258
lansoprazole, 218-227, 236-240, 1152, 1257
L-asparaginase, 657-665
latanoprost, 1188-1189
L-carnithine, 345
léflunomide, 336, 369-385
lénograstime, 658, 666
lépirudine, 534-559
lercanidipine, 48, 1114-1115, 1258
létrozole, 634
leucovorine
→ voir acide folinique, 502
leuproréline, 636
lévartérol
→ voir noradrénaline, 191
lévétiracétam, 778
lévobunolol, 1187
lévodopa, 62, 292-301, 802-813, 872-874, 895, 1157
lévofloxacine, 609, 908-922, 973-987, 1008, 1127
lévomépromazine, 90-91, 144-145, 734, 879, 887-898, 926-928
lévonorgestrel, 1226-1241
lévopenbutolol, 58
lévosimendan, 196
lévothyroxine, 476-478, 487-488
→ voir L-thyroxine, 466
lidocaïne, 109-123, 164-184, 225, 672, 736, 1034-1054
limécycline, 908-921
lincomycine, 908-922, 1007
linézolide, 910, 1009-1011, 1047, 1127
linsidomine, 77-91

liothyronine, 466-469
lisinopril, 47-58, 106, 121, 134-142
lisuride, 802-813
lithium, 61, 145, 198, 352, 378, 392, 465, 480, 488, 742, 791, 854, 868, 879, 895-898, 1145
loflazépate, 840-850
loméfloxacine, 274, 908-922
lomustine, 1145
lopéramide, 259-265, 272-288, 822
lopinavir, 1065-1092, 1133
loprazolam, 827-831
loratadine, 673
lorazépam, 674, 778-788, 819-824, 840-850
lormétazépam, 827-831
losartan, 47-64, 106-112
lovastatine, 446-459
loxapine, 887-893
LT3
→ voir liothyronine, 466
LT4
→ voir L-thyroxine, 466
L-thyroxine, 179, 466-470

M

macrolides (sauf spiramycine), 554
magnésium, 136, 172-177, 221-227, 347, 406-408, 499
manganèse, 497
manidipine, 48
mannitol, 105, 745, 1193
maprotiline, 863-877
méchlonoéthamine, 647-648
mécobalamine, 502
médroxyprogestérone, 1227-1236
– acétate, 401
méfloquine, 791-796
melphalan, 505, 672, 1257
mémantine, 818, 822
méprobamate, 337-340, 407, 827, 831, 840-854, 897
mercaptapurine, 657-665, 673, 715
méropénem, 908-1009
mésalazine, 255
mesna, 650, 680
métacycline, 908, 921
metformine, 361, 419-439
méthadone, 301, 505, 1087, 1133
méthicilline, 1046-1055
méthotrexate, 90, 144-151, 253-263, 285, 369-385, 392, 501-505, 630-637, 650-652, 657-667, 672, 718, 742-747, 928-929, 1145-1146, 1204-1217, 1258
méthylclothiazide, 45
méthylcobalamine, 502
méthylodopa, 44-64, 198, 336, 499, 1157

méthylprednisolone, 196, 253-265, 337-347, 570-589, 610, 650, 658-664, 667, 672-674, 738, 1023, 1250, 1268
 méthysergide, 505, 758, 772
 méticilline, 1008
 métipranolol, 1187
 métioclopramide, 236-243, 294, 306, 342, 674, 745, 756-765, 808-809
 métopimazine, 294-303, 674, 758, 808-809
 métoprolol, 46-58, 78-87, 107-122, 134-141, 165-174, 759-772, 1133
 métronidazole, 219-230, 253-268, 271-284, 352, 554, 909, 933, 945, 951, 994, 1001, 1009, 1019, 1032, 1040, 1259
 mexilétine, 164, 176, 580
 mezlocilline, 908-919
 miansérine, 863-877
 miconazole, 144, 432, 440, 551, 996, 1000, 1100-1120
 midazolam, 200, 928, 1084, 1114-1115
 midécamycine, 908-921, 984-990
 mifépristone (RU-486), 1239
 miglitol, 421-427
 millepertuis, 144, 429, 581-583
 milnacipran, 207, 748-749, 863, 873-879, 902
 milrinone, 191-208
 minocycline, 908, 921, 1145
 minoxidil, 48-65, 672
 mirtazapine, 863, 873
 misoprostol, 218-231, 744
 mithramycine, 1145
 mitoguazone, 650-652, 710
 mitomycine, 624, 673-685
 mitomycine C, 1145
 mitoxantrone, 636, 650-651, 658-666, 673, 691
 mizolastine, 90-91, 144-145, 1114-1115
 moclobémide, 225, 748, 863, 873
 moexipril, 47, 58
 molsidomine, 77, 91
 mononitrate d'isosorbide, 113
 montélukast, 569-579
 morphine, 135-151, 292, 305, 725-750
 moxifloxacin, 144-145, 609, 908-926, 931, 973-979, 987, 1127
 moxonidine, 44, 65
 muromonab, 1261
 muromonab-CD3, 1251
 mycophénolate, 1249, 1266
 – mofétil, 342, 1250, 1268
 – sodique, 1250, 1266

N

nadolol, 46-58, 78, 165-174, 338-360, 1165

nadroparine, 140-147, 533, 544
 nafcilline, 999, 1057
 nalbuphine, 725-733
 naltrexone, 337-356
 naphazoline, 874-986
 naproxène, 725-734, 757-761, 1145
 naratriptan, 757-769
 nébivolol, 46, 107, 122
 néfopam, 725-745
 nelfinavir, 928, 1066-1089, 1131
 néomycine, 275-281, 349, 908-930
 néostigmine, 930
 nétilmicine, 908-929, 962, 1023-1026, 1046
 névirapine, 928, 1065, 1088, 1114-1115, 1133, 1257, 1259
 niaprazine, 827-832
 nicardipine, 48-59, 1162, 1257
 nicorandil, 77-93
 nicotinamide, 337-347
 nicotine
 – béta-cyclodextrine, 600
 – bitartrate, 600
 – cationésine carboxylate, 600
 – polacriline, 601
 nifédipine, 47-62, 78-91, 106-115, 261-263, 378-381, 1110, 1133, 1162, 1215, 1262
 nifuroxazide, 272-289, 909-923
 nifurzide, 909-923
 nimésulide, 725
 nitrazépam, 827-831, 842-850, 1230
 nitrendipine, 47-59, 1162
 nitrofurantoïne, 336, 909-923, 961-969
 nitroglycérine, 82, 197
 nitroprussiate de sodium, 48-61, 192, 208, 480
 nizatidine, 218-226, 235-242
 noradrénaline, 191, 207, 864, 898, 1188
 noramidopyrine, 756-768
 nordazépam, 840-850
 norelgestromine, 1237
 norépinéphrine, 875
 → voir noradrénaline, 191
 noréthindrone, 1229-1241
 noréthistérone, 401, 1229
 norfloxacin, 274-288, 342-360, 554, 908-910, 922, 961-968, 1165
 norgestimate, 1230-1241
 norgestriénone, 1229
 nortriptyline, 864, 877
 nystatine, 997, 1098, 1119

O

octéotide, 273-289, 338-348, 428, 1258
 ofloxacin, 274-282, 344-349, 908, 922, 961, 979, 991, 998, 1008, 1035, 1127, 1165
 olanzapine, 886-901

olmésartan, 47
 olsalazine, 254-257
 omalizumab, 567-585
 oméprazole, 218-231, 236-240, 360, 1038, 1152, 1257
 omoconazole, 1099, 1107
 ondansétron, 295-305, 674
 opium, 389
 oracilline, 666
 orlistat, 1258-1266
 ornidazole, 554, 667, 909-923, 994-1000
 oxacilline, 505, 908-919, 946, 977, 999, 1008-1013, 1023, 1036, 1046, 1145
 oxaliplatine, 629-640, 647, 673-679
 oxazépam, 337, 819-824, 840-854
 oxcarbazépine, 778-795, 1257
 oxétorone, 759-772
 oxiconazole, 1098
 oxitropium, 569-572
 oxprénolol, 46-58, 78
 oxybutyline, 965, 966
 oxycodone, 725-737
 oxygène, 734
 oxymétazoline, 986
 oxyprenolol, 165-174

P

paclitaxel, 624-641, 672-700
 palonosétron, 295-299
 pantoprazole, 218-226, 236-240
 para-amino-salicylate de sodium, 502
 – (4-ASA), 253
 paracétamol, 505, 711, 725-750, 756-771, 813, 973-978, 991, 1116-1122, 1158-1177
 paromomycine, 278
 paroxétine, 554, 820, 846-856, 863-873, 902
 pectine, 272-283
 péfloxacin, 274-282, 908-910, 930, 962, 1011-1035
 peginterféron- α 2a, 315
 peginterféron- α 2b, 315
 pemetrexed, 624
 penfluridol, 887-893
 pénicilline
 – A, 1036
 – G, 275, 908-919, 945-951, 977, 983, 1018-1027, 1046-1056, 1145
 – V, 908-919, 945-949, 984-991, 1052
 pentamidine, 61-62, 90-91, 144-145, 177, 261, 378, 926, 945-949, 1145
 pentobarbital, 431
 pentostatine, 662-665, 673-698
 pentoxifylline, 555
 perchlorate, 480
 pergolide, 802-807
 périndopril, 46-58, 106-121

perphénazine, 887-893
 péthidine, 725-747, 809, 874-875, 1084
 phénacétine, 505
 phénazone, 555
 phénindione, 1145
 phénobarbital, 260, 301, 349-350, 431, 477, 580-581, 778-798, 827, 1080, 1110-1115, 1145, 1230, 1257-1259
 phénoxyéthyl pénicilline, 991
 phénylbutazone, 261, 378, 389-392, 407, 432, 480, 551, 791, 1145, 1215
 phényléphrine, 874
 phénytoïne, 164-174, 225-227, 260-261, 285, 349-352, 378-392, 429-431, 468, 555, 580-581, 683, 718, 729, 778-798, 928-929, 1080, 1109-1115, 1133, 1145, 1230, 1257-1259
 phosphate d'aluminium, 219-227
 phytoménadione, 516
 pilocarpine, 1188-1196
 pimoïde, 90-91, 144-145, 887-895, 926-928, 1084, 1114-1115
 pindolol, 46-58, 78, 165-174, 868
 pioglitazone, 421-433
 pipampérone, 887-893
 pipéracilline, 908-919, 942-956, 977-978, 999, 1034, 1049-1057
 pipotiazine, 887-893
 piracétam, 819
 pirarubicine, 636-672
 pirbutérol, 568-578
 pirétanide, 45-60
 piribédil, 802-812, 819
 piroxicam, 734, 1084
 pivampicilline, 908-919
 pizotifène, 759-770
 polidocanol, 343
 polymyxine B, 908
 potassium, 60-64, 145, 172, 207, 261, 288, 350-354, 378
 pramipexole, 802-809
 prasugrel, 132
 pravastatine, 139-151, 446-461, 555, 1087
 prazépam, 840-850
 praziquantel, 929
 prazosine, 48-62
 prednisolone, 267, 337-359, 369, 570-592, 651-659, 1250
 prednisone, 337-346, 369-384, 477, 570-592, 617, 647, 652, 657-666, 1250
 primidone, 580, 778-795, 1083, 1110-1115, 1230, 1257
 pristnamycine, 609, 908-922, 973-985, 992, 1008, 1014, 1257
 probénécide, 90, 144, 261, 378, 505, 742, 998, 1157, 1215

procaïnamide, 198
 procarbazine, 647, 715, 718
 progabide, 779-795
 prométhazine, 294, 827-832
 propacétamol, 200, 725-744
 propafénone, 109, 164-179, 555, 1084
 propériciazine, 887-893
 propranolol, 46-58, 78-87, 134-149, 165-175, 338-361, 474-483, 758-772, 848, 899, 1133
 propylthiouracile, 475-479
 protoxyde d'azote, 502
 pyrazinamide, 349, 949, 1126-1139
 pyridoxine, 298, 337, 696
 pyriméthamine, 278, 501-504, 945

Q

quinapril, 46-58, 106-112
 quinidine, 90-91, 109, 144-145, 161, 178, 198, 505, 821, 872
 quinine, 505, 1087, 1133
 quinine sulfate, 949

R

rabéprazole, 218-224, 236-240
 raloxifène, 400-412, 555
 ramipril, 47-58, 95-106, 112, 134-141
 ranélate de strontium, 400, 412
 ranitidine, 218-227, 235, 242, 431, 1145
 répaglinide, 419-435
 réserpine, 50-65, 874
 rétépase, 131-149
 réviparine, 533-544
 ribavirine, 315-331, 337-350, 974, 1083
 rifabutine, 278, 908, 934, 1080-1087, 1110, 1127-1139, 1257
 rifampicine, 260, 271, 349-350, 407, 429, 468, 505, 555, 580-581, 718, 908-934, 941-951, 976, 1007-1013, 1024-1027, 1046-1055, 1080-1087, 1109-1115, 1126-1138, 1145, 1257-1259
 rifampine, 1230
 rilménidine, 44-65, 1165
 rispéridone, 819, 886-902
 ritonavir, 928, 1065-1092
 rituximab, 369-381, 647-651, 661-665, 673, 706
 rivastigmine, 810, 818, 824
 ropinirole, 802-809
 rosiglitazone, 421-433
 rosoxacin, 908-922
 rosuvastatine, 446-461, 1087, 1258-1262
 roxithromycine, 609, 908-921, 984-990

S

saccharomyces boulardii, 273-284
 salbutamol, 568-592, 609-617
 salmétérol, 568-580, 615

salmine, 400
 saquinavir, 791, 928, 1065-1092, 1131
 sarcolène, 282
 scopolamine, 294-305
 secnidazole, 554, 909
 sélégiline, 802-813, 819
 sertaconazole, 1099-1107
 sertraline, 554, 820, 846, 863-873
 sévéamer, 1163
 sildénafil, 90, 1110
 silice, 272-283
 simvastatine, 91-97, 139, 145-446, 461, 555, 927, 1087, 1114-1115
 sirolimus, 1249-1266
 somatostatine, 338-348
 sotalol, 57-62, 82-91, 109, 164-184, 895, 926-928
 sous-salicylate de bismuth, 274-285
 sparflouxacin, 61-62, 90-91, 172-177, 261, 378, 908-925
 spectinomycine, 908-921, 962
 spiramycine, 274-278, 808-809, 908-921, 984, 990, 1024-1027
 spiramycine-métronidazole, 908, 922
 spironolactone, 45-62, 105-122, 338-353, 1157
 stavudine, 323, 1065-1091
 stiripentol, 778
 streptokinase, 131-151, 550
 streptomycine, 505, 908-929, 942, 1002, 1048, 1126, 1136
 streptozocine, 1145
 sucralfate, 218-231, 555, 672
 sulbactam, 908-919, 943, 1057
 sulbactam-ampicilline, 908-919
 sulconazole, 1098
 sulfadiazine, 278, 908-923, 945-949, 1145
 sulfadiazine-triméthoprime, 908
 sulfadoxine, 275
 sulfadoxine-pyriméthamine, 908
 sulfafurazole, 791, 929, 983-990
 sulfaguanidine, 272-283
 sulfaméthizol, 791, 908-929
 sulfaméthoxazole, 261, 555, 704, 791, 929, 939-949, 961, 1019-1026, 1087, 1165
 sulfaméthoxazole-triméthoprime, 908
 sulfaméthoxazole-trimétoprime, 923
 sulfapyridine, 256-266
 sulfasalazine, 254-267, 369-383, 502, 908, 1210
 sulfate
 – d'atropine, 145
 – de magnésium, 172
 – ferreux, 497
 sulfonamide, 505
 sulfonate de sodium, 370
 sulindac, 505

sulpiride, 293-297, 887-893
 sultopride, 61-62, 90-91, 116, 144,
 145, 177, 261, 352, 378, 875,
 887-895, 926-928
 sumatriptan, 757-766, 874-875
 synéphrine, 874

T

tacalcitol, 1204
 tacrine, 227, 612, 823-824
 tacrolimus, 61, 342-353, 926, 1087,
 1110-1116, 1133, 1145, 1248-1268
 tamoxifène, 532, 635
 tamsulosine, 62
 tazarotène, 1204-1216
 tazobactam, 942-943, 956, 977-978,
 1034-1057
 tazobactam-pipéracilline, 908-919
 tégafur – uracile, 629
 tégafur associé à l'uracile, 716
 teicoplanine, 908-932, 951-953, 977,
 1008
 teinture
 – d'opium benzoïque, 281
 – d'opium camphrée, 281
 téliithromycine, 145, 929, 974, 985-990
 telmisartan, 47, 112
 teltévdine, 362
 témazépam, 827-835, 842-851
 témozolomide, 676-717
 ténectéplase, 130-150
 ténofovir, 323, 341-362, 1065-1092
 ténoposide, 505
 térazosine, 62
 terbinafine, 1097-1119, 1133
 terbutaline, 568-591, 609-610,
 1136-1137
 terconazole, 996-1000
 terféndine, 61-62, 177, 261, 378,
 1114-1115
 tériparatide, 400-412
 terlipressine, 201-202, 338-354
 tertatolol, 46, 58
 tétracycline, 505, 908-921, 943-949
 tétradécyle sulfate de sodium, 343
 thalidomide, 259, 532
 théobromine, 571
 théophylline, 225-226, 285, 567-592,
 612, 777, 808, 926, 931, 974, 1110,
 1133, 1230
 thiamine, 337
 thiamphénicol, 274-276, 908-922
 thiénamycine, 920
 thioguanine, 658-665, 673, 718
 thiopentane, 480
 thiopenthal, 431, 505
 thiopropérazine, 893
 thioridazine, 90-91, 144-145, 894-898,
 926-928

thyroxine, 499
 tiadénol, 446-458
 tiagabine, 778-795
 tianeptine, 863-869
 tiapride, 90-91, 144-145, 337, 730,
 887-893, 926-928
 tibroquinol, 272-283
 ticarcilline, 505, 908-919, 942-949,
 977-978, 1009-1011, 1049, 1145
 ticarcilline + acide clavulanique, 1011
 ticlopidine, 79-96, 132-146, 550-551,
 580, 742, 1258
 tiémonium, 389-392
 tiliquinol, 272-283, 909
 timolol, 46-58, 78, 134, 759-766,
 1186-1196
 tinidazole, 219-230, 554, 909-923,
 994-1001
 tinzaparine, 533-558
 tioconazole, 1098-1107
 tiopronine, 369-376
 tipranavir, 1066
 tiratricol, 466
 tirofiban, 79-97, 132-146, 550
 tisopurine, 390
 tobramycine, 908-930, 942-956, 962,
 1011, 1035, 1049
 tocilizumab, 369-379
 tolbutamide, 378, 480, 505, 1133
 toloxatone, 863-866
 toltérodine, 926, 1114-1115
 topiramate, 758-772, 778-795
 topotécane, 624-641, 672-688
 tramadol, 725-749, 791, 874-875, 1009
 trandolapril, 47-58, 106-112, 134-141
 travoprost, 1189
 TRIAC
 → voir tiratricol, 467
 triamtérene, 45-62, 502-505
 triazolam, 90, 830-834, 844-850, 927-
 928, 1084, 1110, 1114-1115, 1230
 trifluopérazine, 90-91, 144-145, 888,
 926-928
 trihexyphénidyle, 802-813, 899
 tri-iodothyronine
 → voir liothyronine, 467
 trimébutine, 281
 trimétazidine, 79-93
 triméthoprim, 261, 350, 378, 429,
 501-504, 704-718, 929, 939, 945-
 951, 969, 1019-1026, 1157, 1215,
 1258
 triméthoprim-sulfaméthoxazole, 288,
 947, 961
 trimipramine, 863
 trinitrine, 76-97, 128-147, 192-208
 tropatépine, 802, 899
 tropisétro, 294-302, 674
 tymazoline, 986

U

urapidil, 48-62, 1136
 urate-oxydase, 389-394
 urokinase, 136-146

V

vaccin anticholérique, 275
 valaciclovir, 1165
 valganciclovir, 704
 valproate de sodium, 733, 758-767,
 781-797
 valsartan, 47-59, 97, 106-114
 vancomycine, 258-268, 271-284, 667,
 908-932, 937-954, 964-968,
 977-978, 998-1002, 1008,
 1019-1027, 1036, 1046-1057, 1145
 vardénafil, 1114-1115
 vasopressine, 201-202
 venlafaxine, 207, 701, 820, 846-847,
 863-873
 vérapamil, 48-62, 77-90, 106-122,
 164-180, 198, 758-767, 1133,
 1257-1259
 vidarabine, 392
 vigabatrin, 778-798
 viloxazine, 580-583, 870
 vinblastine, 624, 647, 672-701
 vincamine, 61-62, 261, 378
 vincristine, 647-652, 657, 666,
 672-702
 vindésine, 624, 652, 657, 672-703
 vinorelbine, 624-638, 647, 672, 703
 vitamine
 – C, 496, 501
 – D, 351, 354
 – K₁
 → voir phytoménadione, 516
 – voriconazole, 929, 1097-1119,
 1257

W

warfarine, 85, 378, 535-555, 718, 1110

X

xipamide, 45-57, 111

Z

zalcitabine, 1065, 1083, 1088
 zidovudine, 323, 945-949, 1065-1090,
 1110-1120, 1165
 zofénopril, 47, 134-141
 zolmitriptan, 757-766
 zolpidem, 820-823, 827-835, 853, 898
 zopiclone, 361, 820-824, 827-834,
 879-898
 zuclopentixol, 887-889, 893